

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

004463825

WPI Acc No: 1985-290703/ 198547

XRAM Acc No: C85-125851

New 3-alkyl-1-en-3-yanyl subst. cephalosporin cpds. - useful as broad spectrum antibacterials or intermediates

Patent Assignee: GLAXO GROUP LTD (GLAX)

Inventor: BELL R; FOXTON M W; HALLAM P D

Number of Countries: 019 Number of Patents: 020

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3516777	A	19851114	DE 3516777	A	19850509	198547 B
BE 902381	A	19851112				198548
GB 2159515	A	19851204	GB 8511703	A	19850509	198549
FR 2564095	A	19851115	FR 857041	A	19850509	198601
NL 8501324	A	19851202	NL 851324	A	19850509	198601
AU 8542211	A	19851114				198602
SE 8502317	A	19851111				198602
DK 8502050	A	19851111				198607
LU 86153	A	19860324				198617
JP 61056185	A	19860320	JP 8596827	A	19850509	198618
ZA 8503518	A	19861110	ZA 853518	A	19850509	198708
ES 8702917	A	19870401	ES 542958	A	19850509	198717
US 4666899	A	19870519	US 85732094	A	19850509	198722
NO 8504420	A	19870601				198727
FI 8504348	A	19870506				198731
GB 2159515	B	19871223				198751
CH 671765	A	19890929				198941
IL 76967	A	19900118				199013
AT 8501396	A	19900315				199016
IT 1181667	B	19870930				199038

Priority Applications (No Type Date): GB 8411954 A 19840510

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3516777	A		88		

Abstract (Basic): DE 3516777 A

Cephalosporins of formula (I), their salts, solvates and esters are new. In (I), R = opt. acylated or silylated amino; R2 = H, halo, alkyl, aryl, COOH or lower alkoxy carbonyl; R3 = H or COOH blocking gp.; B = S or SO(alpha or beta); the dotted line indicates a 2- or 3-double bond.

Specifically, there are 3-cephem cpds. where B = S; R3 = H and R = R1NH; R1 = Ra-CH2CO, Rb-C(=N-ORc)-CO, or Rd-CH(X)-CO; Ra = opt. subst. 5 or 6 membered heterocyclic aryl contg. at least 1 O, N or S atom; Rb = opt. subst. carbocyclic or heterocyclic aryl; Rc = H or opt. subst. acyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl or aralkyl; Rd is as Ra or opt. subst. carbocyclic gp.; X = NH2, opt. acylated OH, or opt. esterified COOH.

USE - (I) with R = acylamino are antibiotics with a broad spectrum of activity against Gram positive and negative species. Where R1 = Rb.C(NORc).CO, they have high stability against beta-lactamase and cpds. where the 3-substit. has the trans configuration are well resorbed orally with a long half-life in the body. They are useful in human and veterinary medicine. Other (I) are intermediates.

0/0

Abstract (Equivalent): GB 2159515 B

Compounds of general formula (I) (wherein R represents -NH2 or an acylated or silylated amino group; R2 represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl, aryl, carboxyl or lower alkoxy carbonyl group; R3 represents a hydrogen atom or a carboxyl blocking group B is =S or =S(O) (alpha or beta); and the dotted line bridging the 2-, 3- and 4-positions indicates that the compound is a ceph-2-em or ceph-3-em compound) and salts, solvates and esters thereof.

Abstract (Equivalent): US 4666899 A

3-(Substd.-but-1-en-2-yanyl)- cephalosporins of formula (I) are new. In (I), R is NH2 opt. acylated or silylated; R2 is H, halo, 1-4Calkyl, Ph, furyl, carboxyl, 2-5Calkoxycarbonyl; R3 is H, or carbonyl blocking gp.; B is =S or =S--O (alpha or beta) and dotted line indicates

ceph-2-en or ceph-3-en. Esp. cpds. are (6R, 7R)-7 -((Z)-2-(2-aminothiazolyl-4yl) -2-(carboxymethoxyimino) acetamido)-3-((E) -hex-(and -but)-1-en-3-ynyl) ceph-3-en-4-carboxylic acid.

(I) may be prep'd. e.g. by reacting (IV) with (i) or by acylating or silylating other (I).

USE - (I) are antibiotics (esp. when B is S and vinyl is trans) and intermediates to other antibiotics esp. against Gram positive and negative bacteria and those resistant to penicillins, stable to beta lactamases. Adult dosage e.g. 200-4000 (500-1000) mg/day. (23pp)s

Title Terms: NEW; ALKYL; ENE; YNYL; SUBSTITUTE: CEPHALOSPORIN; COMPOUND;

USEFUL; BROAD; SPECTRUM; ANTIBACTERIAL; INTERMEDIATE

Index Terms/Additional Words: ALKENYNE

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): A61K-031/54; C07D-501/20;
C07F-007/10; C09D-000/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-C02; C02-C02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 A350 A960 B614 B711 B720 B731 B743 B744 B631 B832 C216 C710 D010
D011 D012 D013 D019 D020 D030 D300 E680 F010 F012 F013 F014 F020
F021 F111 F112 F113 F211 F212 F213 F431 F432 F433 F511 F512 F513
F530 F541 F542 F543 F570 F620 F630 F710 F720 F730 G010 G013 G019
G020 G021 G030 G040 G050 G100 G111 G221 G530 G543 G553 G561 G562
G563 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H161 H162
H163 H181 H182 H183 H321 H322 H323 H341 H342 H343 H361 H362 H363
H381 H382 H383 H401 H402 H403 H404 H405 H421 H441 H442 H443 H444
H461 H462 H463 H464 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523 H541 H542
H543 H561 H562 H563 H581 H582 H583 H584 H600 H602 H603 H604 H608
H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 H681 H682 H683
H684 H685 H686 H689 H7 H713 H716 H721 H722 H731 H732 J011 J012 J013
J014 J111 J112 J113 J131 J132 J133 J151 J152 J153 J171 J172 J173
J211 J212 J221 J222 J231 J232 J241 J242 J251 J252 J271 J272 J273
J311 J312 J321 J331 J332 J351 J371 J372 J373 J5 J521 J522 J5 23 K441
K820 K840 L142 L143 L144 L145 L199 L354 L472 L499 L660 L699 L9 L922
L941 M123 M125 M126 M135 M136 M139 M150 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M240 M250
M262 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M321
M322 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M371
M372 M373 M381 M383 M391 M392 M411 M412 M511 M520 M521 M530 M531
M532 M533 M540 M541 M630 M640 M650 M710 M903 P001 P220 V0 V031

Ring Index Numbers: 00061; 00081; 00083; 00084; 00085; 00087; 00088; 00089;
00090

?



②1) Aktenzeichen: P 35 16 777.7
 ②2) Anmeldetag: 9. 5. 85
 ②3) Offenlegungstag: 14. 11. 85

Bericht, 1985, 11

③0) Unionspriorität: ③2) ③3) ③1)

10.05.84 GB 8411954

⑦1) Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London, GB

⑦4) Vertreter:

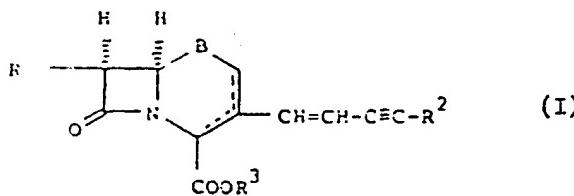
Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem.
 Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Zumstein jun.,
 F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2) Erfinder:

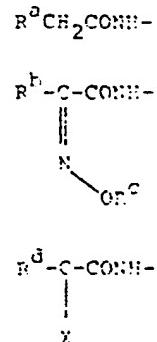
Bell, Richard, South Ruislip, Middlesex, GB; Hallam,
 Paul David, West Drayton, Middlesex, GB; Foxton,
 Michael Walter, Chalfont St. Giles,
 Buckinghamshire, GB

⑤4) Cephalosporin-Antibiotika

Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



[worin R -NH₂ oder eine acyierte oder silylierte Aminogruppe bedeutet;
 R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxyl- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe bedeutet;
 R³ Wasserstoff oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe ist;
 B > oder > S → O (α- oder β-) ist und die gestrichelte Linie Δ² oder Δ³-Ungättung bedeutet]
 und Salze, Solvate und Ester davon beschrieben.
 Verbindungen, worin R³ Wasserstoff ist, die gestrichelte Linie Δ³-Ungättung darstellt und R eine Gruppe der Formel



ist (worin R⁴ eine gegebenenfalls substituierte, heterocyclische Arylgruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O, im Ring ist, R¹ eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe darstellt, R⁵ Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, R⁶ wie für R⁴ definiert ist oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe darstellt und X Amino, Hydroxyl, acyierte Hydroxyl, Carboxyl oder verestertes Carboxyl bedeutet), und besonders die Verbindungen, worin B > S ist, haben wertvolle antibiotische Aktivitäten.

Von Verbindungen, worin die Gruppe -CH=CH-C≡C-R² in der Trans-Konfiguration ist, wurde gefunden, daß sie eine gute orale Absorption haben.

Die übrigen Verbindungen der Formel (I) sind wertvoll als Zwischenverbindungen bei Verfahren zur Herstellung der obigen aktiven Antibiotika; die Verfahren ...

PATENTANWÄLTE

ZUGELASSENNE VERTRETER BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT
REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

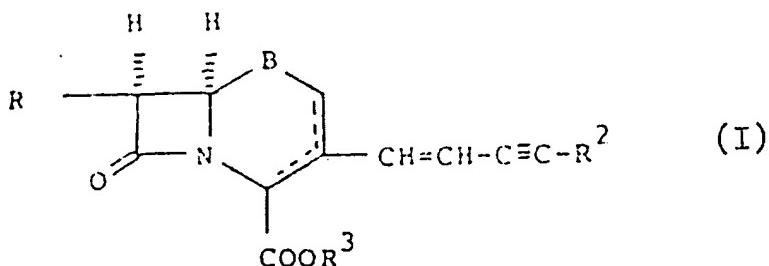
CE 386

GLAXO GROUP LIMITED, London / England

Cephalosporin-Antibiotika

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



[worin

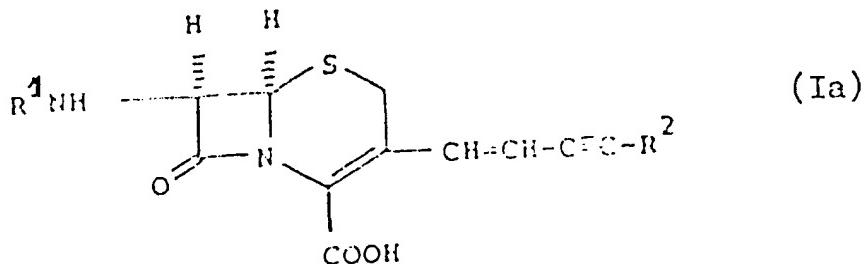
R -NH₂ oder eine acylierte oder silylierte Amino-gruppe bedeutet;

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Aryl-, Carboxyl- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe bedeutet;

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockie-rende Gruppe darstellt;

B >S oder >S—O (α - oder β -) ist; und die gestrichelte Linie, welche die 2-, 3- und 4-Stellung verbindet, anzeigt, daß die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist]
und Salze, Solvate und Ester davon.

2. Verbindungen der Formel (Ia)



worin R¹ eine Acylgruppe ist, ausgewählt aus

(i) einer Gruppe der Formel R^aCH_2CO- , worin R^a eine gegebenenfalls substituierte, 5- oder 6-gliedrige, heterocyclische Arylgruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O, in dem Ring bedeutet,

(ii) einer Gruppe der Formel $R^b - \overset{\text{N}}{\underset{\text{OR}^c}{\text{C}}} - CO -$,

worin R^b eine gegebenenfalls substituierte carbocyclische oder heterocyclische Arylgruppe darstellt und R^c ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte Acyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe bedeutet, und

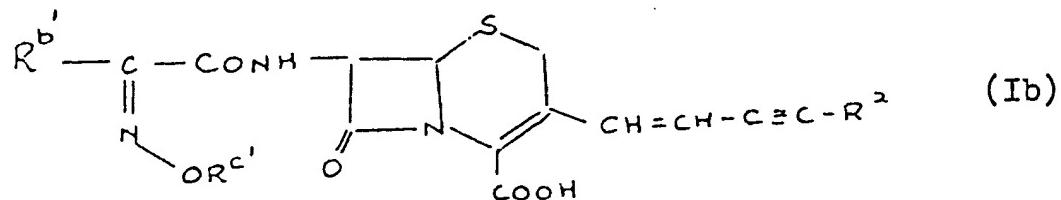
(iii) einer Gruppe der Formel $\overset{\text{X}}{\underset{\text{R}^d}{\text{CH}}} - CO -$, worin R^d

wie vorstehend für R^a definiert ist oder eine gegebenenfalls substituierte carbocyclische Gruppe ist und X eine Amino-, Hydroxyl-, acyierte Hydroxyl-, Carboxyl- oder veresterte Carboxylgruppe ist;

und R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Aryl-, Carboxyl- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe bedeutet]

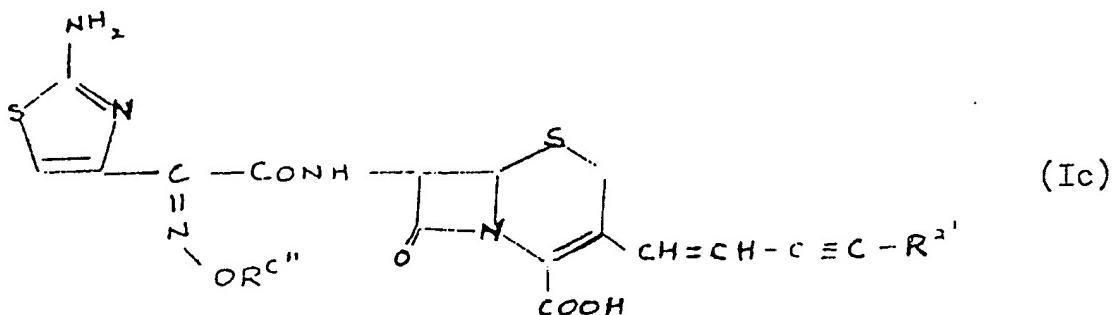
und die nicht-toxischen Salze, Solvate, 1-Oxide und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 2 der Formel (Ib)



(worin R^{b1} eine Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Amino oder Halogen (Chlor, Brom oder Jod), R^{c1} ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkylgruppe bedeutet, gegebenenfalls substituiert durch Carbamoyl, Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Carboxyl, C₂₋₅-Alkoxycarbonyl oder Halogen, und R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Carboxyl- oder C₂₋₅-Alkoxycarbonylgruppe bedeutet) und die nicht-toxischen Salze, Solvate und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 2 der Formel (Ic)



worin R^{c''} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Carboxymethyl-, 2-Carboxyprop-2-yl-, Carbamoylmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und R^{2'} ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist, und die nicht-toxischen Salze, Solvate und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon.

5. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der 3-Substituent am Cephalosporinkern in der trans-Konfiguration vorliegt.

6. Verbindung gemäß Anspruch 2, ausgewählt aus
 $(6R,7R)$ -7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carbo-
 oxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-
 3-em-4-carbonsäure; und

$(6R,7R)$ -7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carbo-
 oxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-
 3-em-4-carbonsäure.

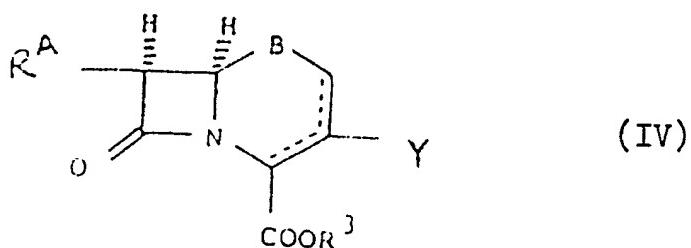
7. $(6R,7R)$ -7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carbo-
 oxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-
 3-em-4-carbonsäure und die nicht-toxischen Salze, Solvate
 und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß
 Anspruch 1, gekennzeichnet durch

(A) (zur Herstellung von Verbindungen, worin B,
 R^2 , R^3 und die gestrichelte Linie wie in Anspruch 1 defi-
 niert sind und R eine acylierte Aminogruppe bedeutet)
 Acylieren einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes
 davon, worin R eine Amino- oder silylierte Aminogruppe
 ist; oder

(B) (zur Herstellung von Verbindungen, worin B,
 R^2 , R^3 und die gestrichelte Linie wie in Anspruch 1 de-
 finiert sind und R eine silylierte Aminogruppe bedeutet)
 Silylieren einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes
 davon, worin R eine Aminogruppe bedeutet; oder

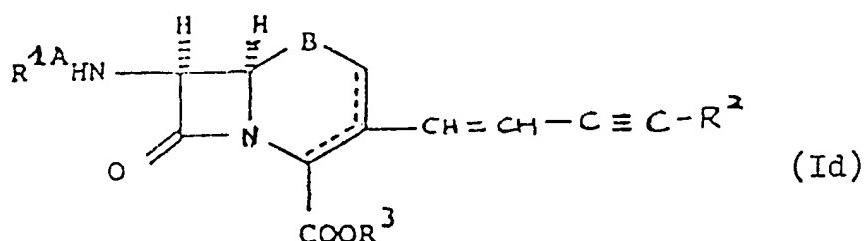
(C) Reaktion einer Verbindung der Formel (IV)



BAD ORIGINAI

worin R³, B und die gestrichelte Linie wie in Anspruch 1 definiert sind; R^A NH₂- oder eine silylierte oder acylierte Aminogruppe oder eine geschützte Form dieser acylierten Aminogruppe bedeutet; und Y einen Substituenten darstellt, der zur Reaktion mit einem oder mehreren Reagentien unter Bildung oder Einführung einer Gruppe der Formel -CH=CH-C≡C-R² in der 3-Stellung befähigt ist) mit einem oder mehreren dieser Reagentien.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (Id)



gebildet wird

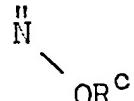
[worin R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Aryl-, Carboxyl- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe bedeutet;

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe darstellt;

R^{1A} eine Gruppe bedeutet, ausgewählt aus

(i) einer Gruppe der Formel R^aCH₂CO-, worin R^a eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige, heterocyclische Arylgruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O, im Ring ist,

(ii) einer Gruppe der Formel R^b - C - CO - ,



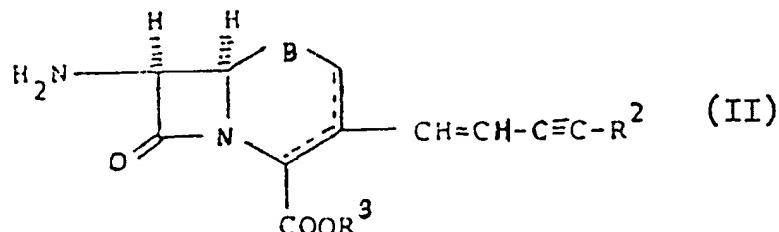
worin R^b eine gegebenenfalls substituierte, carbocyclische oder heterocyclische Arylgruppe bedeutet und R^c ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte

Acyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe ist, und
 (iii) einer Gruppe der Formel $R^d\overset{X}{\underset{X}{\text{CH}}}\text{-CO-}$, worin R^d

wie vorstehend für R^a definiert ist oder eine gegebenenfalls substituierte, carbocyclische Gruppe ist und X eine Amino-, Hydroxyl-, acyierte Hydroxyl-, Carboxyl- oder veresterte Carboxylgruppe darstellt;
 oder

R^{1A} eine geschützte Form der obigen Gruppen (i) bis (iii) darstellt; B >S oder $\text{>S} \longrightarrow \text{O}$ (α - oder β -) ist; und die gestrichelte Linie, welche die 2-, 3- und 4-Stellung verbindet, anzeigt, daß die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist]
 oder ein Salz, Solvat oder Ester davon, durch irgendeines der folgenden Verfahren:

(A¹) Acylieren einer Verbindung der Formel II

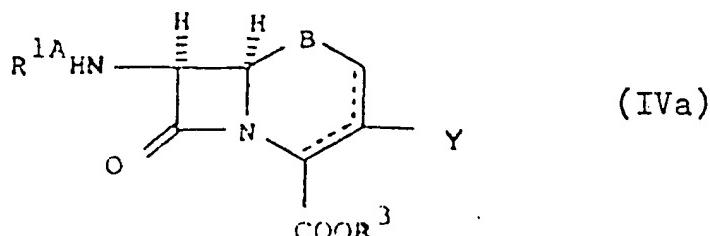


(worin B, R², R³ und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines Salzes oder N-Silylderivats davon mit einer Säure der Formel III

$R^{1A}\text{COOH}$ (III)

(worin R^{1A} wie vorstehend definiert ist) oder mit einem dieser entsprechenden acylierenden Mittel; oder

(B¹) Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa)



(worin R³, B und die gestrichelte Linie wie in Anspruch 1 definiert sind; R^{1A} die oben für R¹ angegebenen Bedeutungen hat oder eine geschützte Form davon bedeutet; und Y einen Substituenten bedeutet, der zur Reaktion mit einem oder mehreren Reagentien zur Bildung oder Einführung einer Gruppe der Formel -CH=CH-C≡C-R² in 3-Stellung befähigt ist) mit einem oder mehreren dieser Reagentien, wonach, falls notwendig und/oder erwünscht, im jeweiligen Fall eine der folgenden Stufen in irgendeiner geeigneten Reihenfolge durchgeführt werden kann:

- (i) Umwandlung eines Δ²-Isomeren in das gewünschte Δ³-Isomere,
- (ii) Reduktion einer Verbindung, worin B>S→O ist, zur Bildung einer Verbindung, worin B>S ist,
- (iii) Oxidation einer Verbindung, worin B>S ist, zur Bildung einer Verbindung, worin B>S→O ist,
- (iv) Bildung eines nicht-toxischen Salzes,
- (v) Bildung eines Solvats,
- (vi) Bildung eines nicht-toxischen, metabolisch labilen Esters,
- (vii) Trennung der Isomeren,
- (viii) Isomerisierung der Doppelbindung in der Seitenkette in 3-Stellung von der cis- zur trans-Konfiguration oder umgekehrt, und
- (ix) Entfernung irgendwelcher Carboxyl-blockierenden und/oder O- oder N-schützenden Gruppen.

10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend als aktiven Bestandteil wenigstens eine Verbindung gemäß Anspruch 2 in Vereinigung mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern und/oder Exzipienten.

CE 386

GLAXO GROUP LIMITED
London W1Y 8DH, England

Cephalosporin-Antibiotika

Die Erfindung betrifft Verbesserungen bei Cephalosporinen. Insbesondere betrifft sie neue Cephalosporin-Verbindungen und Derivate davon mit wertvoller antibiotischer Aktivität.

Die Cephalosporin-Verbindungen in dieser Beschreibung sind unter Bezugnahme auf "Cepham" gemäß J.Amer.Chem. Soc., 1962, 84, 3400, benannt, wobei der Ausdruck "Cepham" sich auf die Basis-Cepham-Struktur mit einer Doppelbindung bezieht.

Cephalosporin-Antibiotika werden in weitem Maße bei der Behandlung von Krankheiten, die durch pathogene Bakte-

rien in Menschen und Tieren verursacht werden, verwendet und sind besonders nützlich bei der Behandlung von Krankheiten, die durch Bakterien verursacht sind, welche gegenüber anderen Antibiotika, wie Penicillin-Verbindungen, resistent sind, und bei der Behandlung von Penicillin-empfindlichen Patienten. In vielen Fällen ist es erwünscht, ein Cephalosporin-Antibiotikum zu verwenden, das Aktivität sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Mikroorganismen zeigt, und eine beträchtliche Forschungsarbeit wurde auf die Entwicklung von verschiedenen Typen von Breitband-Cephalosporin-Antibiotika gerichtet.

In der britischen Patentbeschreibung 1 342 241 ist eine Klasse von Cephalosporin-Antibiotika beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie in 3-Stellung durch eine Vinylgruppe substituiert sind, die gegebenenfalls durch eine substituierte oder unsubstituierte, aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Gruppe substituiert sein kann.

In der britischen Patentbeschreibung 1 399 086 ist eine neue Klasse von Cephalosporin-Antibiotika beschrieben, die eine 7β -(α -veretherte-Oximino)-acylamido-Gruppe enthalten, wobei die Oximinogruppe die syn-Konfiguration hat. Diese Klasse von antibiotischen Verbindungen ist charakterisiert durch eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber einer Reihe von gram-positiven und gram-negativen Organismen, gekoppelt mit besonders hoher Stabilität für β -Lactamasen, die durch verschiedene gram-negative Organismen erzeugt werden. Der 3-Substituent der Cephalosporin-Verbindungen kann u.a. eine gegebenenfalls substituierte Vinylgruppe sein.

Die britische Patentbeschreibung 1 496 757 bezieht sich auf Cephalosporin-Antibiotika mit einer 7β -(syn- α -ver-

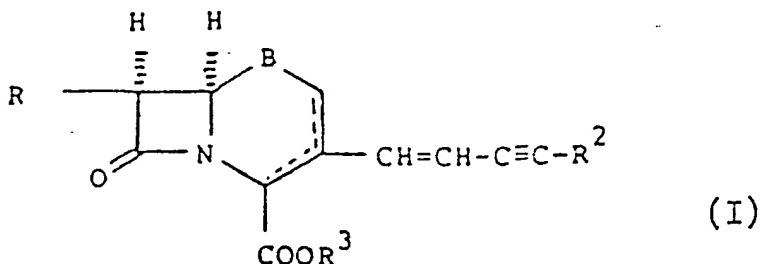
etherten-Oximino)-acylamido-Gruppe, worin die verestern-de Gruppe durch eine Carboxylgruppe substituiert ist. Der β -Substituent kann u.a. eine gegebenenfalls substituier-te Vinylgruppe sein, und es sind Verbindungen als Bei-spiele angegeben, welche eine β -(2-Methoxycarbonyl)-vinyl- oder β -(2-Cyano)-vinyl-Gruppe haben.

Die europäische Patentanmeldung 30630 beschreibt Cephalo-sporin-Antibiotika mit einer unsubstituierten Vinylgrup-pe in β -Stellung und einem weiten Bereich möglicher Sub-stituenten in $\gamma\beta$ -Stellung. Von einer der beanspruchten Verbindungen, nämlich (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]- β -ethenyl-ceph- β -em-4-carboxylat, wurde berichtet, daß sie bei klini-schen Versuchen bei der Behandlung von Menschen durch orale Verabreichung erfolgreich benutzt wurde, obwohl sie bei oraler Verabreichung an Mäuse im wesentlichen keine Aktivität gegenüber Stämmen des gram-positiven Organis-mus *Staphylococcus aureus* hat. Weiterhin ist ihre Absorp-tion vom Gastrointestinal-Trakt nur mittelmäßig, ebenso wie die pharmakokinetische Halbwertzeit.

Es besteht jedoch im allgemeinen ein Bedürfnis für eine Verbindung mit guter Aktivität gegenüber sowohl gram-positiven als auch gram-negativen Organismen, verbunden mit einer guten oralen Absorption. Es wurden nun gewisse β -(gegebenenfalls subst.-But-1-en- β -inyl)-cephalosporin-Verbindungen gefunden, welche im allgemeinen die ge-wünschten, vorteilhaften Eigenschaften aufweisen. Ge-schützte Formen dieser Verbindungen und Vorläufer davon sind ebenfalls wertvoll als Zwischenverbindungen bei der Erzeugung der aktiven Antibiotika gemäß der Erfindung.

Somit werden gemäß einem Merkmal der Erfindung Verbindun-gen der allgemeinen Formel I

BAD OREGON



[worin

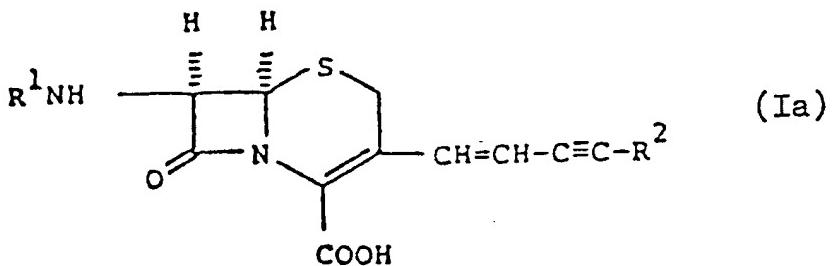
R eine -NH₂- oder eine acylierte oder silylierte Aminogruppe bedeutet;

R² bedeutet ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Aryl-, Carboxyl- oder Niedrig-Alkoxy-carbonylgruppe;

R³ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Carbonyl-blockierende Gruppe;

B ist >S oder >S→O (α - oder β -); und die gestrichelte Linie, welche die 2-, 3- und 4-Stellungen verbindet, zeigt an, daß die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist]
und Salze, Solvate und Ester davon geschaffen.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung werden Cephalosporin-Antibiotika der Formel (Ia)



geschaffen [worin R¹ eine Acylgruppe ist, ausgewählt aus
(i) einer Gruppe der Formel R^aCH₂CO-, worin R^a eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige, heterocyclische Arylgruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O, im Ring ist,

(ii) einer Gruppe der Formel $R^b - C - CO -$,
 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{OR}^c \end{array}$

worin R^b eine gegebenenfalls substituierte, carbocyclische oder heterocyclische Arylgruppe ist und R^c ist ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte Acyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl- (heterocyclisch oder carbocyclisch) oder Aralkyl- (heterocyclisch oder carbocyclisch) Gruppe; und

(iii) einer Gruppe der Formel $R^d \underset{X}{\text{CH}} - CO -$, worin

R^d wie vorstehend für R^a definiert ist oder eine gegebenenfalls substituierte, carbocyclische Gruppe ist und X ist eine Amino-, Hydroxyl-, acyierte Hydroxyl-, Carboxyl- oder veresterte Carboxylgruppe; und

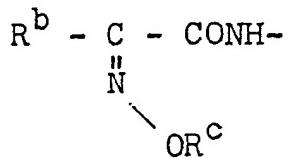
R^2 bedeutet ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Aryl- (carbocyclisch oder heterocyclisch), Carboxyl- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe] sowie nicht-toxische Salze, 1-Oxide und nicht-toxische, metabolisch labile Ester davon.

Die 1-Oxide der Verbindungen gemäß der Erfindung können in α - oder β -Form sein, jedoch sind die Sulfide der Verbindungen gemäß der Erfindung bevorzugt.

Wenn R^1 in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Gruppe der Formel $R^b - C - CO -$ bedeutet, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen syn-Isomere in bezug auf die Konfiguration der Oximinogruppe. Die syn-isomere Form wird durch die Konfiguration der Gruppe $-OR^c$ in bezug auf die Carboxamidogruppe definiert. In der vorliegenden Beschrei-

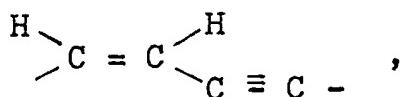
BAD OF MC:..

bung wird die syn-Konfiguration strukturell als

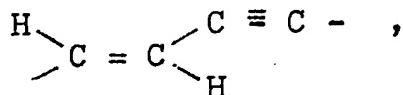


bezeichnet. Es sei erwähnt, daß, da die Oximgruppe in der 7-Seitenkette in solchen Verbindungen gemäß der Erfindung eine geometrische Isomerie ergibt, dann eine gewisse Vermischung mit dem entsprechenden anti-Isomeren auftreten kann.

Es sei weiter erwähnt, daß Verbindungen gemäß der Erfindung als geometrische Isomere in bezug auf den 3-Substituenten existieren. So können die Substituenten an der Doppelbindung in der cis-, d.h.



oder trans-, d.h.



Isomerenform sein. Beide, sowohl die geometrischen Isomeren als auch Mischungen davon, sind in den Bereich der Erfindung eingeschlossen.

Beispiele für heterocyclische Arylgruppen für R^a umfassen 3- und 4-Isoxazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Oxadiazolyl. Solche Gruppen können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch ein oder mehrere Halogenatom (z.B. Chlor, Brom oder Jod) oder Nitro-, Hydroxyl-, Amino-, Niedrig(z.B.C₁₋₆)alkyl-, Niedrig(z.B.C₁₋₆)alkoxy- oder Niedrig(z.B.C₂₋₆)acyloxy-, z.B. Alkanoyloxy-, Gruppen.

Bevorzugte carbocyclische oder heterocyclische Arylgruppen für R^b umfassen beispielsweise Phenyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Furyl, Thienyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Pyrimidinyl. Solche Gruppen können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch ein oder mehrere Halogenatome, z.B. Chlor, Brom oder Jod, oder Nitro-, Hydroxyl-, Amino-, Niedrig(z.B.C₁₋₆)alkyl-, Niedrig(z.B.C₁₋₆)alkoxy- oder Niedrig(z.B.C₂₋₆)acyloxy-, z.B. Alkanoyloxy-, Gruppen. Eine besonders bevorzugte Gruppe für R^b ist 2-Amino-thiazol-4-yl.

Beispiele für Gruppen R^c umfassen C₁₋₄-Alkyl (z.B. Methyl, Ethyl oder Prop-2-yl), C₂₋₄-Alkenyl (z.B. Allyl), C₂₋₄-Alkinyl (z.B. Propinyl), C₃₋₆-Cycloalkyl (z.B. Cyclobutyl oder Cyclopentyl), C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl (z.B. Cyclopropylmethyl), eine Arylgruppe, wie Phenyl, oder eine 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Gruppe mit wenigstens einem Heteroatom, ausgewählt aus S, N und O, wie Thienyl, Furyl oder Pyridyl, oder eine Aralkylgruppe, wie Benzyl oder Fur-2-yl-methyl, oder eine C₂₋₆-Alkanoylgruppe, wie Acetyl.

Die Gruppe R^c kann gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch Hydroxyl, Alkoxy (z.B. Methoxy), Amino, substituiertes Amino (z.B. Methyl- oder Dimethylamino), Nitro, Carbamoyl, substituiertes Carbamoyl (z.B. Methyl- oder Dimethylcarbamoyl), Carboxyl, verestertes Carboxyl (z.B. C₂₋₅-Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl) und Cyanogruppen oder durch Halogenatome (z.B. Chlor, Brom oder Jod). Eine besonders bevorzugte Gruppe für R^c ist Carboxymethyl.

Beispiele für die Gruppe R^d umfassen solche, die oben für die Gruppe R^a aufgezählt sind. Zusätzlich kann R^d bei-

spielsweise ausgewählt sein aus Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, Cyclohexa-1,4-dien-1-yl, Naphthyl und Benzothienyl.

Beispiele für die Gruppe X umfassen Amino-, Acetoxy- und Ethoxycarbonylgruppen.

Beispiele für die Gruppe R² umfassen Wasserstoff, Chlor, Brom, C₁₋₄-Alkyl (wie Methyl oder Ethyl), Phenyl, Furyl, Carboxyl oder C₂₋₅-Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl.

Die Verbindungen der Erfindung können in tautomeren Formen existieren (z.B. wenn R^b eine 2-Aminothiazolylgruppe ist), und es sei erwähnt, daß solche tautomeren Formen, z.B. die 2-Iminothiazolyl-Form, in dem Bereich der Erfindung eingeschlossen sind.

Die Erfindung umfaßt auch in ihrem Bereich die Solvate (besonders die Hydrate) der Verbindungen der Formel (Ia). Sie umfaßt auch in ihrem Bereich die Solvate der nicht-toxischen Salze der Verbindungen der Formel (Ia) und nicht-toxische Salze und Solvate von nicht-toxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindungen der Formel (Ia).

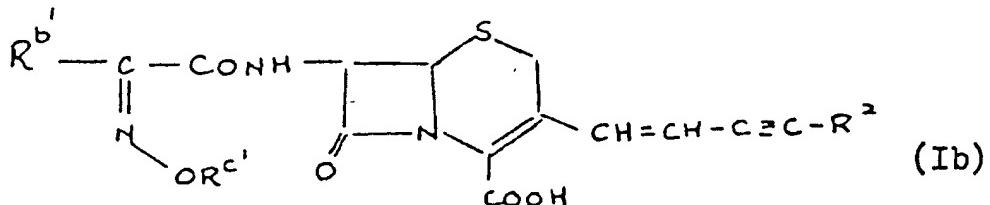
Die Verbindungen der Formel (Ia) gemäß der Erfindung zeigen antibakterielle Aktivität gegenüber einer weiten Anzahl von gram-positiven und gram-negativen Bakterien.

Von Verbindungen der Formel (Ia) gemäß der Erfindung wurde gefunden, daß sie eine hohe Aktivität gegenüber verschiedenen Gliedern der Enterobacteriaceae aufweisen (z. B. Stämmen von Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Citrobacter diversus, Providence-Species, Proteus mirabilis und insbesondere Indol-positiven Proteus-

Organismen, wie *Proteus vulgaris* und *Proteus morganii*) und Stämmen von *Haemophilus influenzae*. Sie sind auch aktiv gegenüber gram-positiven Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*.

Von Verbindungen der Formel (Ia) in der trans-Konfiguration wurde gefunden, daß sie bei oraler Verabreichung gut absorbiert werden.

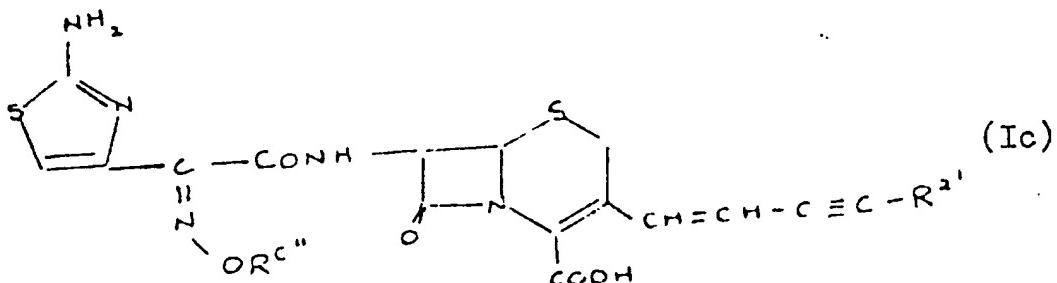
Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen gemäß der Erfindung kann durch die Formel (Ib) dargestellt werden:



Hierbei bedeutet R^{b'} eine Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Amino oder Halogen (Chlor, Brom oder Jod); R^{c'} bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Carbamoyl, Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Carboxyl, C₂₋₅-Alkoxycarbonyl oder Halogen, und R² bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Carboxyl- oder C₂₋₅-Alkoxycarbonylgruppe. Die Aktivität dieser Verbindungen gegenüber gram-negativen Bakterien, wie solchen, wie vorstehend spezifiziert, ist im allgemeinen hoch und dehnt sich auf viele β-Lactamase erzeugende, gram-negative Stämme aus. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität für β-Lactamasen, die durch einen Bereich von gram-positiven und gram-negativen Organismen erzeugt werden.

BAD ORIGINAL

Eine noch mehr bevorzugte Klasse von Verbindungen gemäß der Erfindung kann durch die Formel (Ic)



wiedergegeben werden, worin R^C'' ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Carboxymethyl-, 2-Carboxyprop-2-yl-, Carbamoylmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und $R^{2'}$ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe (z.B. Methyl oder Ethyl), und die nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon.

Von Verbindungen der Formel (Ic) wurde gefunden, daß sie eine gute Aktivität gegenüber einem weiten Bereich von gram-positiven und gram-negativen Bakterien besitzen.

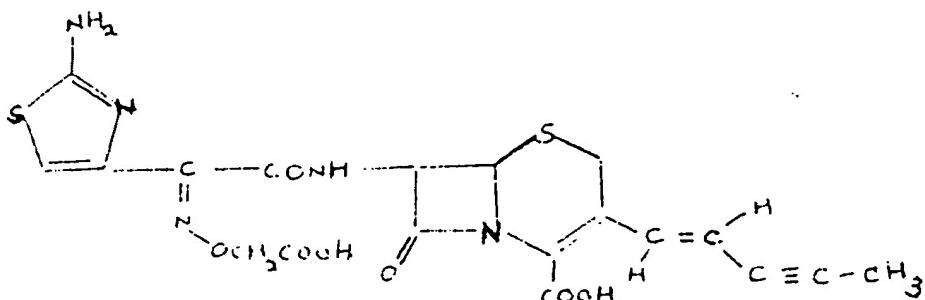
Von Verbindungen der Formel (Ic), worin der β -Substituent in der trans-Konfiguration vorliegt, wurde gefunden, daß sie nach oraler Verabreichung gut absorbiert werden. So sind die trans-Isomeren und ihre nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindung.

Zwei Verbindungen gemäß der Erfindung, welche besonders bevorzugt sind aufgrund ihrer guten oralen Absorption und hohen antibakteriellen Aktivität, sind

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure; und

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure.

Eine außergewöhnliche Verbindung gemäß der Erfindung ist (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure der Strukturformel



sowie die nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester davon. Besonders erwähnt sei das Natriumsalz.

Diese Verbindung besitzt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine gute Aktivität gegenüber gram-positiven Organismen und eine hohe Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum von gram-negativen Organismen. Sie wird nach oraler Verabreichung gut absorbiert und wurde erfolgreich zur Behandlung von experimentellen Infektionen (z.B. *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*) bei kleinen Nagetieren durch orale Verabreichung verwendet. Weiterhin wurde gefunden, daß sie eine ungewöhnlich lange pharmakokinetische Halbwertzeit bei Mäusen hat, und dies bedeutet, daß eine weniger häufige Dosierung als normal möglich ist. Diese Kombination von oraler Absorption, guten Spiegeln von Breitband-antibakterieller Aktivität *in vivo* und langer pharmakokinetischer Halbwertzeit ist besonders überraschend, da die meisten Cephalosporin-Antibiotika, welche bisher

zugänglich waren, bei oraler Verabreichung nicht wirksam waren und eine häufigere Dosierung erforderten.

Nicht-toxische Salzderivate, welche durch Reaktion von einer oder mehreren Carboxylgruppen, die in den Verbindungen der Formel (Ia) vorhanden sind, gebildet werden können, umfassen anorganische Basensalze, wie Alkalimetallsalze (z.N. Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalimetallsalze (z.B. Calciumsalze); Amininosäuresalze (z.B. Lysin- und Argininsalze); organische Basensalze (z.B. Procain, Phenylethylbenzylamin, Dibenzylethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin- und N-Methylglucosaminsalze). Andere nicht-toxische Salzderivate umfassen Säureadditionssalze, wenn die Verbindungen eine basische Gruppe enthalten, z.B. gebildet mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure und Trifluoressigsäure. Die Salze können auch in Form von Resinaten, gebildet mit beispielsweise einem Polystyrolharz oder vernetztem Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymerharz, enthaltend Amino- oder quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen, oder mit einem Carboxylgruppen enthaltenden Harz, z. B. einem Polyacrylsäureharz, sein. Lösliche Basensalze (z.B. Alkalimetallsalze, wie das Natriumsalz) der Verbindungen der Formel (Ia) können bei therapeutischen Anwendungen aufgrund der raschen Verteilung solcher Salze im Körper nach der Verabreichung verwendet werden. Wo jedoch unlösliche Salze der Verbindungen (Ia) bei einer besonderen Anwendung gewünscht sind, z.B. zur Verwendung bei Depotpräparaten, können solche Salze in üblicher Weise gebildet werden, z.B. mit geeigneten organischen Aminen.

Diese und andere Salzderivate, wie die Salze mit Toluol-p-sulfonsäure und Methansulfonsäure, können als Zwischenverbindungen bei der Herstellung und/oder Reinigung der

vorliegenden Verbindungen der Formel (Ia), beispielsweise bei den weiter unten beschriebenen Verfahren, verwendet werden.

Nicht-toxische, metabolisch labile Esterderivate, welche durch Veresterung einer oder mehrerer Carboxylgruppen in den Stammverbindungen der Formel (Ia) gebildet werden können, umfassen Acyloxyalkylester, z.B. Niedrigalkanoyloxy-methyl- oder -ethylester, wie Acetoxy-methyl- oder -ethyl- oder Pivaloyloxymethylester, und Alkoxy carbonyloxyalkylester, wie Ethoxycarbonyloxyethylester. Zusätzlich zu den obigen Esterderivaten umfaßt die vorliegende Erfindung in ihrem Bereich die Verbindungen der Formel (Ia) in Form anderer physiologisch annehmbarer Äquivalente, beispielsweise physiologisch annehmbarer Verbindungen, welche, wie die metabolisch labilen Ester, *in vivo* in die stamm-antibiotischen Verbindungen der Formel (Ia) übergeführt werden.

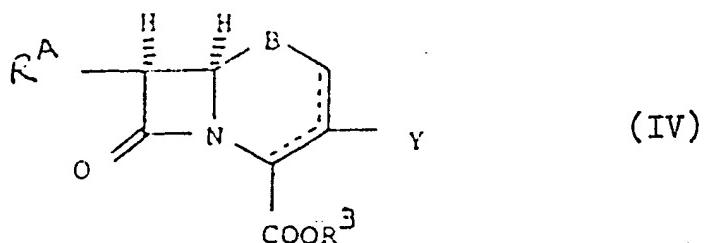
Die Verbindungen der Formel (Ia) gemäß der Erfindung können zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten, die durch pathogene Bakterien in Menschen und Tieren verursacht werden, wie Infektionen des Respirationstrakts und des Urinärtrakts, verwendet werden.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, und der Salze, Solvate und Ester davon geschaffen, welches umfaßt:

(A) (zur Herstellung der Verbindungen, worin R eine acylierte Aminogruppe bedeutet) Acylieren einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon, worin R eine Amino- oder silylierte Aminogruppe bedeutet; oder

(B) (zur Herstellung der Verbindungen, worin R eine silylierte Aminogruppe bedeutet) Silylierung einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon, worin R eine Aminogruppe bedeutet; oder

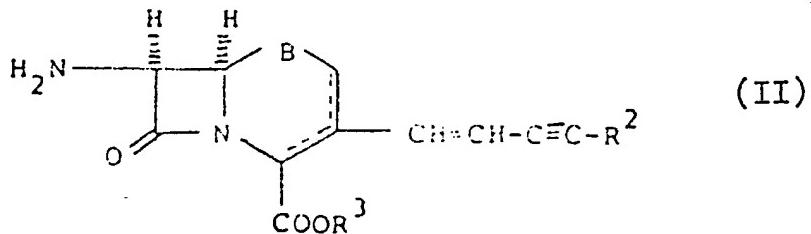
(C) Reaktion einer Verbindung der Formel (IV)



(worin R^3 , B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind; R^A bedeutet NH_2^- - oder eine silylierte oder acylierte Aminogruppe oder eine geschützte Form dieser acylierten Aminogruppe; und Y bedeutet einen Substituenten, der mit einem oder mehreren Reagentien unter Bildung oder Einführung einer Gruppe der Formel $-CH=CH-C\equiv C-R^2$ in 3-Stellung reagieren kann) mit einem oder mehreren dieser Reagentien.

Gemäß einem noch weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Antibiotika der Formel (Ia), wie vorstehend definiert, und nicht-toxischer Salze, Solvate, 1-Oxide und nicht-toxischer, metabolisch labiler Ester davon geschaffen, wobei dieses Verfahren umfaßt:

(A¹) Acylieren einer Verbindung der Formel (II)

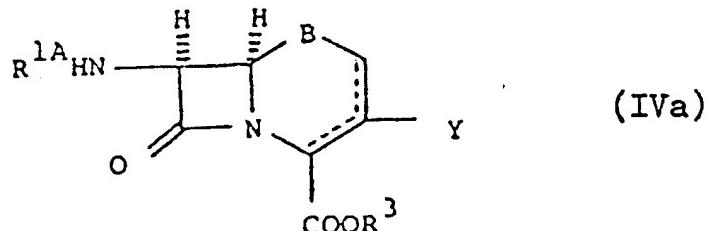


[worin R² wie vorstehend definiert ist, R³ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe ist, z.B. der Rest eines esterbildenden, aliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Phenols, Silanols oder Stannanols (wobei dieser Alkohol, Phenol, Silanol oder Stannanol vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält); B ist >S oder >S—O (α - oder β -); und die gestrichelte Linie, die die 2-, 3- und 4-Stellungen verbindet, zeigt an, daß die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist] oder eines Salzes, z.B. eines Säureadditionssalzes (gebildet mit beispielsweise einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-sulfonsäure) oder eines N-Silylderivats davon, mit einer Säure der Formel



(worin R^{1A} wie vorstehend für R¹ definiert ist oder eine geschützte Form davon ist) oder mit einem dementsprechenden acylierenden Mittel;

(B¹) Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa)



(worin R^{1A}, R³, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind; und Y einen Substituenten bedeutet, der mit einem oder mehreren Reagentien unter Bildung oder Einführung einer Gruppe der Formel -CH=CH-C≡C-R² in 3-Stellung zu reagieren vermag) mit einem oder mehreren dieser Reagentien.

Falls erforderlich und/oder erwünscht, kann im jeweiligen Fall, wo es gewünscht wird, eine Verbindung der Formel (Ia), wie vorstehend definiert, oder ein nicht-toxisches Salz, Solvat, 1-Oxid oder nicht-toxischen, metabolisch-labilen Ester davon zu bilden, irgendeiner der folgenden Schritte in irgendeiner geeigneten Reihenfolge ausgeführt werden:

(i) Überführung eines Δ^2 -Isomeren in das gewünschte Δ^3 -Isomere,

(ii) Reduktion einer Verbindung, worin $B > S \rightarrow O$ ist, zur Bildung einer Verbindung, worin $B > S$ ist,

(iii) Oxidation einer Verbindung, worin $B > S$ ist, zur Bildung einer Verbindung, worin $B > S \rightarrow O$ ist,

(iv) Bildung eines nicht-toxischen Salzes,

(v) Bildung eines Solvats,

(vi) Bildung eines nicht-toxischen, metabolisch labilen Esters,

(vii) Trennung der Isomeren,

(viii) Isomerisierung der Doppelbindung in der Seitenkette in 3-Stellung von der cis- zur trans-Konfiguration oder umgekehrt, und

(ix) Entfernung irgendwelcher Carboxyl-blockierenden und/oder O- oder N-schützenden Gruppen.

Acylierende Mittel, welche bei dem Verfahren (A) oder (A^1) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) verwendet werden können, umfassen Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride oder -bromide. Solche acylierenden Mittel können hergestellt werden durch Reaktion einer geeigneten Säure, z.B. einer Säure (III) oder eines Salzes davon, mit einem halogenierenden Mittel, z.B. Phosphor-pentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid.

Acylierungen unter Verwendung von Säurehalogeniden können in wässrigen oder nicht-wässrigen Reaktionsmedien durchge-

führt werden, zweckmäßig bei Temperaturen von -50 bis +50°C, vorzugsweise -40 bis +30°C, gewünschtenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete Reaktionsmedien umfassen wäßrige Ketone, wie wäßriges Aceton, wäßrige Alkohole, wie wäßriges Ethanol, Ester, wie Ethylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Amide, wie Dimethylacetamid, Nitrile, wie Acetonitril, oder Mischungen von zwei oder mehreren solcher Lösungsmittel. Geeignete säurebindende Mittel umfassen tertiäre Amine (z.B. Triethylamin oder Dimethylanilin), anorganische Basen (z.B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und Oxirane, wie Niedrig-1,2-alkylenoxide (z.B. Ethylenoxid oder Propylenoxid), welche den bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

Säuren [z.B. die Säuren der Formel (III)] können ihrerseits als acylierende Mittel bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) verwendet werden. Acylierungen unter Verwendung der Säuren (III) werden zweckmäßig in Gegenwart eines kondensierenden Mittels durchgeführt, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Ethyl-N'- γ -dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung, wie Carbonyldimidazol; oder eines Isoxazoliumsalzes, wie N-Ethyl-5-phenylioxazoliumperchlorat.

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten von Säuren [z.B. Säuren der Formel (III)] durchgeführt werden, wie z.B. einem aktivierten Ester, einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid (z.B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Halogenformiat, wie Niedrigalkylhalogenformiat). Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren (z.B. Phosphor-

oder Phosphorigsäure), Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (z.B. Toluol-p-sulfosäure) gebildet werden. Ein aktivierter Ester kann zweckmäßig in situ gebildet werden unter Verwendung von beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol in Gegenwart eines kondensierenden Mittels, wie oben erwähnt. Alternativ kann der aktivierte Ester vorgebildet werden.

Die Acylierungsreaktionen, welche die freien Säuren oder ihre oben erwähnten, amidbildenden Derivate einschließen, werden zweckmäßig in einem wasserfreiem Reaktionsmedium, z.B. Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt.

Eine alternative Methode der Aktivierung besteht beispielsweise in der Reaktion einer Säure (z.B. einer Säure der Formel III) mit einer Lösung oder Suspension, die durch Zugabe eines Carbonylhalogenids, insbesondere Oxalylchlorid oder Phosgen, oder eines Phosphorylhalogenids, wie Phosphoroxychlorid, zu einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, enthaltend ein Niedrigacyl-tert-amid, wie N,N-Dimethylformamid, vorgebildet wurde. Die aktivierte Form der Säure kann dann mit einer 7-Amino-Verbindung der Formel (I) oder (II) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln, z.B. einem Alkohol, wie wäßrigem Ethanol oder wäßrigem, mit Methanol vergälltem Industrie-Ethanol umgesetzt werden. Die Acylierungsreaktion kann zweckmäßig bei Temperaturen von -50 bis +50°C, vorzugsweise -40 bis +30°C, gewünschtenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. wie oben beschrieben, (z.B. Triethylamin) durchgeführt werden.

Gewünschtenfalls können die obigen Acylierungsreaktionen in Gegenwart eines Katalysators, wie 4-Dimethylamino-pyridin, durchgeführt werden.

Die Säuren [z.B. der Formel (III)] und die ihnen entsprechenden, acylierenden Mittel können gewünschtenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze hergestellt und verwendet werden. So können beispielsweise Säurechloride zweckmäßig als ihre Hydrochloridsalze und Säurebromide als ihre Hydrobromidsalze verwendet werden.

Beispiele von Verbindungen der Formel (IV) und (IVa), welche als Ausgangsmaterialien bei den vorstehenden Verfahren (C) und (B¹) verwendet werden, umfassen Verbindungen, worin Y eine Gruppe bedeutet, ausgewählt aus:

(i) $\text{CH}=\text{PR}^e_3$ [worin die Gruppen R^e , welche gleich oder verschieden sein können, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Dialkylaminogruppen sind oder eine solche Gruppe sind, substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, substituierte Aminogruppen (z.B. Alkyl- oder Acyl-substituierte Aminogruppen) oder Acylgruppen] oder eine zwitterionische Form der Gruppe;

(ii) CH_2Q [worin Q die Gruppe $[\text{PR}^e_3]^{\oplus}$ bedeutet (worin R^e wie vorstehend definiert ist) oder die Gruppe $\text{P}(\text{O})\text{R}^f_2$, worin die Gruppen R^f , welche gleich oder verschieden sein können, eine Alkoxy-, Aryloxy- oder Aralkyloxygruppe bedeuten, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, substituierte Aminogruppen (z.B. Alkyl- oder Acyl-substituierte Aminogruppen) oder Acylgruppen substituiert sein können];

(iii) $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ (worin n für 0 oder 1 steht) oder, wenn n 1 ist, eine Enolform oder Derivat (z.B. ein Acyl-derivat) davon; oder

(iv) $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ (worin n wie vorstehend definiert ist und Z ein leicht ersetzbares Atom oder Gruppe, wie ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, oder eine Acyloxigruppe, wie Trifluor-methansulfonyloxy, Toluol-p-sulfonyloxy, Methansulfonyloxy oder Acetoxy, bedeutet).

Die Verfahren (C) und (B¹) können in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem inerten, organischen Lösungsmittel, und zweckmäßig bei einer Temperatur von -80 bis +120°C, vorzugsweise 0 bis 80°C, durchgeführt werden. Geeignete, inerte, organische Lösungsmittel umfassen beispielsweise einen Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol; einen halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan; einen Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; ein Amid, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid; ein Sulfoxid, z.B. Dimethylsulfoxid; oder ein Sulfon, z.B. Sulfolan.

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens (B¹) kann eine Verbindung gemäß der Erfindung hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-\text{CH}=\text{PR}_3^e$ oder eine zwitterionische Form davon bedeutet, mit einer Carbonylverbindung der Formel (V)



umgesetzt wird, worin R^{2a} wie vorstehend für R² definiert ist oder eine Trialkylsilylgruppe bedeutet, worin die Alkylgruppen gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sein können beispielsweise aus C₁₋₆-Alkyl, z.B. Methyl.

Bei dieser Ausführungsform des Verfahrens wird die Reaktion vorzugsweise in einem Zwei-Phasen-System, das Wasser und ein mit Wasser nicht mischbares, organisches Lösungsmittel enthält, wie einen halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-\text{CH}=\text{PR}_3^e$ bedeutet, können *in situ* aus einer Phosphoniumverbindung der Formel $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{PR}}_3^e$ durch Reaktion mit einer

Base gebildet werden. Geeignete Basen umfassen beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate und -hydrogencarbonate, z.B. Natriumhydroxid oder Natriumhydrogencarbonat; Dinatriumhydrogenphosphat; Hydride, z.B. Natriumhydrid; und organische Basen, wie tertiäre Stickstoffbasen, z.B. Triethylamin; oder Alkylolithiate, z.B. Butyllithium.

Die Zwischenverbindung, gebildet bei der obigen Reaktion von einer Verbindung der Formel (IVa) mit einer Verbindung der Formel (V), worin R^{2a} eine Trialkylsilylgruppe ist, kann zu einer Verbindung, worin R^2 Wasserstoff ist, umgewandelt werden durch Reaktion mit beispielsweise Silbernitrat und Kaliumcyanid.

Bei einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens (B^1) kann eine Verbindung der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-CH_2Q$ bedeutet, oder ein Salz davon, mit einer Carbonylverbindung der Formel (V) in Gegenwart einer Base, zur Bildung einer Verbindung gemäß der Erfindung, umgesetzt werden. Zweckmäßige Basen umfassen solche, wie vorstehend beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (IVa), worin Y die Gruppen $-CH=PR^e_3$ oder $-CH_2Q$ bedeutet, können in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise nach den in der britischen Patentbeschreibung 1 342 241 oder der europäischen Patentanmeldung 30 630 beschriebenen Methoden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens (B^1) kann eine erfindungsgemäße Verbindung hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-(CH_2)_nCHO$ bedeutet, oder einer Enolform oder Derivat davon, mit einem Metallsalz, das ein Anion der Formel (VI)

BAD ORIGINAL



(worin R^2 wie vorstehend definiert ist und m für 0 steht, wenn n in der Gruppe Y 1 ist, oder 1 bedeutet, wenn n für 0 steht) hat.

Beispiele für Metalle, die zur Bildung eines Salzes mit einem Anion der Formel (VI) befähigt sind, umfassen Lithium, Magnesium, Quecksilber, Zink, Cadmium und Kupfer.

Wenn Y die Gruppe -CHO bedeutet, d.h. wenn n für 0 steht, kann eine Verbindung der Formel (IVa) mit einer Verbindung der Formel (VII)



oder einer Verbindung der Formel (VIII)



(worin R^2 , R^e und Q wie vorstehend definiert sind) umgesetzt werden, wobei die Reaktion mit einer Verbindung der Formel (VIII) in Gegenwart einer Base durchgeführt wird. Geeignete Basen umfassen Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate und -hydrogencarbonate, z.B. Natriumhydroxid und Natriumhydrogencarbonat; und organische Basen, wie tertiäre Stickstoffbasen, z. B. Triethylamin, und Alkyllithiate, z.B. Butyllithium.

Gewünschtenfalls kann eine Verbindung der Formel (VII) geschaffen werden durch Reaktion einer entsprechenden Phosphoniumverbindung mit einer Base. Geeignete Basen umfassen solche, wie vorstehend für die Reaktion einer Verbindung der Formel (VIII) mit einer Verbindung der Formel (IVa) beschrieben.

Verbindungen der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-(CH_2)_nCHO$ bedeutet, können in üblicher Weise hergestellt

werden, beispielsweise durch die in der britischen Patentbeschreibung 1 155 024, der US-PS 3 351 596 und der europäischen Patentanmeldung 53962 beschriebenen Methoden.

Gemäß einer noch weiteren Ausführungsform des Verfahrens (B) kann eine erfindungsgemäße Verbindung hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet (worin n und Z wie vorstehend definiert sind), mit einem Metallsalz, das ein Anion der Formel (IX)



hat [worin R^2 wie vorstehend definiert ist und U = CH bedeutet, wenn n in der Gruppe Y für 0 steht, oder die Gruppe $\text{S(O)}_w\text{R}$ oder $\text{Se(O)}_w\text{R}$ (worin w = 1 oder 2 und R eine Aryl- oder Aralkylgruppe bedeutet), wenn n in der Gruppe Y für 1 steht].

Beispiele für Metalle, die zur Bildung eines Salzes mit einem Anion der Formel (IX) befähigt sind, umfassen solche wie vorstehend beschrieben.

Wenn U = CH bedeutet, so kann das Metallsalz, das ein Anion der Formel (IX) hat, in Form eines Metall(z.B.Kupfer)-komplexes sein, z.B. $\text{LiCu}(\text{CH}=\text{CH.C}\equiv\text{CR}^2)\text{T}$, worin T die Gruppe $(\text{CH}=\text{CH.C}\equiv\text{CR}^2)$ bedeuten kann, oder eine organische Gruppe, die zur Bildung eines Komplexes mit Kupfer befähigt ist, jedoch nicht an der Reaktion teilnimmt.

Verbindungen der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet, können in üblicher Weise hergestellt werden, z.B. durch Methoden, welche in den britischen Patentbeschreibungen 1 326 531 und 1 461 323 beschrieben sind.

Es sei erwähnt, daß in der obigen Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa), worin Y eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ bedeutet, mit einem Metallsalz, das ein Anion der Formel (VI) hat, ein Zwischenalkohol gebildet werden kann. Dieser kann zu einer erfindungsgemäßen Verbindung mit der erforderlichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung durch Entfernung von Wasser überführt werden. Es kann zweckmäßig sein, den Zwischenalkohol in ein acyliertes Derivat, wie ein Tosylat, Mesylat oder Acetat, zu überführen und eine Entfernungsreaktion an dem so gebildeten Acylat vorzunehmen. Die Zwischenverbindung, welche durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IVa), worin Y die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet, mit einem Metallsalz, das ein Anion der Formel (IX) hat, worin U die Gruppe $\text{S(O)}_w\text{R}$ oder $\text{Se(O)}_w\text{R}$ bedeutet, gebildet werden kann, kann in eine erfindungsgemäße Verbindung mit der erforderlichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung in 3-Stellung durch Entfernung einer sulfenischen oder sulfinischen Säure (oder der entsprechenden selenigen Säure) überführt werden.

Derartige, wie oben beschrieben, Eliminierungsreaktionen können in üblicher Weise bewirkt werden, z.B. in einem inerten, organischen Medium, wie dasjenige, worin die Zwischenverbindung gebildet wurde, und bei einer Temperatur von 0 bis 100°C . Gewünschtenfalls kann die Entfernungsreaktion in Gegenwart eines Katalysators, wie einer nicht-nukleophilen Base, z.B. Triethylamin, durchgeführt werden.

Das Reaktionsprodukt von den obigen Verfahren kann aus der Reaktionsmischung, die beispielsweise unverändertes Cephalosporin-Ausgangsmaterial und andere Substanzen enthalten kann, durch eine Vielzahl von Verfahren einschließlich Umkristallisieren, Ionophorese, Säulenchromatografie

phie und Verwendung von Ionenaustauschern (beispielsweise durch Chromatographie auf Ionenaustauschharzen) oder makroretikulären Harzen abgetrennt werden.

Ein Δ^2 -Cephalosphorinester-Derivat, das gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten wurde, kann in das entsprechende, gewünschte Δ^3 -Derivat überführt werden, beispielsweise durch Behandlung des Δ^2 -Esters mit einer Base, wie Pyridin oder Triethylamin.

Ein Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Reaktionsprodukt kann auch oxidiert werden, um das entsprechende Ceph-3-em-1-oxid zu ergeben, beispielsweise durch Reaktion mit einer Persäure, z. B. Peressigsäure oder m-Chlorperbenzoësäure; das entstandene Sulfoxid kann gewünschtenfalls anschließend reduziert werden, wie weiter unten beschrieben, unter Bildung des entsprechenden, gewünschten Ceph-3-em-sulfids.

Wenn eine Verbindung erhalten wird, worin $B \rightarrow S \rightarrow O$ ist, kann diese gewünschtenfalls in das entsprechende Sulfid überführt werden, beispielsweise durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkoxy sulfoniumsalzes, das in situ durch Reaktion mit z.B. Acetylchlorid im Falle eines Acetoxysulfoniumsalzes hergestellt wurde, wobei die Reduktion bewirkt wird z.B. mit Natriumdi thionit oder Jodidion, wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z.B. Essigsäure, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis +50°C durchgeführt werden.

Wenn bei irgendeinem der obigen Verfahren ein Gemisch von cis- und trans-geometrischen Isomeren erzeugt wird, können diese gewünschtenfalls durch übliche Techniken ge-

trennt werden, z.B. durch Kristallisation, fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie. In ähnlicher Weise kann, wo die Verbindungen eine Oximgruppe in der 7-Seitenkette enthalten und als Gemisch von syn- und anti-Isomeren erhalten werden, das syn-Isomere durch solche üblichen Methoden erhalten werden.

Um die Auftrennung der cis- und trans-Isomeren zu erleichtern, kann es zweckmäßig sein, das Gemisch der Cephalosporin-cis- und -trans-Isomeren zu den entsprechenden Sulfoxiden zu oxidieren, die cis- und trans-Isomeren durch vorstehend beschriebene Methoden zu trennen und gewünschtenfalls die Sulfoxide zu den erforderlichen Sulfiden zu reduzieren, beispielsweise durch die hier beschriebenen Methoden.

Falls notwendig und/oder erwünscht, kann das cis-Isomere zu dem entsprechenden trans-Isomeren isomerisiert werden, beispielsweise durch Erhitzen eines Gemisches der cis- und trans-Isomeren in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer Temperatur von beispielsweise 80 bis 110°C.

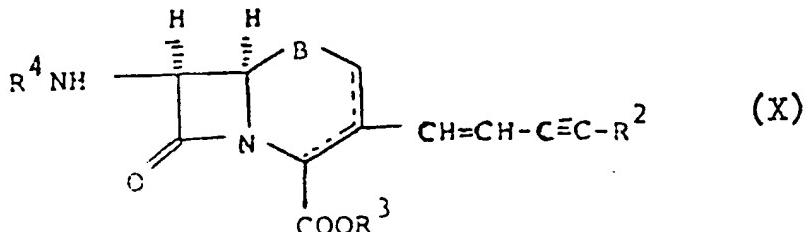
In einigen Fällen, beispielsweise wenn kein Oximsubstituent vorhanden ist, kann das Reaktionsgemisch vorteilhaft einen Isomerisationskatalysator, wie Jod, enthalten.

Metabolisch labile Esterderivate der Verbindungen der Formel (Ia) können hergestellt werden durch Reaktion der Verbindung der Formel (Ia) oder eines Salzes oder geschützten Derivats davon mit dem geeigneten, veresterten Mittel, wie einem Acyloxyalkylhalogenid (z.B. Jodid), zweckmäßig in einem inerten, organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Aceton, und anschließend,

falls erforderlich, Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen.

Basensalze der Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) können gebildet werden durch Reaktion der Säure der Formel (I) oder (Ia) mit einer entsprechenden Base. So können beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze unter Verwendung des jeweiligen 2-Ethylhexanoat- oder Hydrogencarbonatsalzes hergestellt werden. Säureadditionssalze können hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel (I) oder (Ia) oder eines metabolisch labilen Esterderivats davon mit einer zweckentsprechenden Säure.

Verbindungen der Formel (II) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin R eine Aminogruppe bedeutet), die als Ausgangsmaterialien bei Verfahren (A), (B) und (A^1) verwendet werden, können allgemein durch N-Desacylierung einer Verbindung der Formel (I), worin R eine acylierte Aminogruppe bedeutet, hergestellt werden, wobei die Acylgruppe unter geeigneten Bedingungen entfernt werden kann. Insbesondere können diese Ausgangsmaterialien hergestellt werden durch N-Desacylierung einer Verbindung der Formel (X)



(worin R^2 , R^3 , B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind und R^4 eine carboxyliche Acylgruppe bedeutet, ausgewählt aus beispielsweise Formyl, Phenoxyacetyl, Phenylacetyl, substituiertem Phenoxy- oder Phenyl-

acetyl, Thienylacetyl oder 5-Amino-adipoyl, oder das letztere hat eine oder beide der Carboxyl- und Amino-gruppen blockiert; oder t-Butoxycarbonyl oder solche ^{bzw. Alkoxy carbonylgruppen}, oder die Gruppe R⁴ und das benachbarte Wasserstoffatom bedeuten zusammen eine Diacyl-gruppierung, abgeleitet von einer Dicarbonsäure, z.B. eine Phthalimido- oder Maleimidogruppe, wobei demnach R⁴NH eine N-verknüpfte, heterocyclische Gruppe ist). Die Verbindungen der Formel (X) können ihrerseits durch Methoden, analog dem obigen Verfahren (C), hergestellt werden. Die N-Desacylierung kann in üblicher Weise erfolgen, z.B. unter Verwendung von PCl₅, wie in der GB-PS 1 241 655 beschrieben.

Alternativ kann die Verbindung der Formel (II) aus einer 7-Aminocephalosporin-Verbindung nach Methoden, analog dem obigen Verfahren (C), hergestellt werden.

Säuren der Formel (III) können nach üblichen Techniken hergestellt werden.

Zur Verwendung als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Verbindungen gemäß der Erfindung, worin die 7-Seitenkette eine Oximgruppe enthält, werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und die dementsprechenden Säurehalogenide und -anhydride sowie die Verbindungen der Formel (IVa) vorzugsweise in ihrer syn-isomeren Form oder in Form von Gemischen der syn-Isomeren und der entsprechenden anti-Isomeren, die mindestens 90% des syn-Isomeren enthalten, verwendet.

Es sei erwähnt, daß es bei einigen der obigen Umwandlungen notwendig sein kann, irgendwelche empfindlichen Gruppen in der in Frage stehenden Verbindung zu schützen, um

unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Geeignete Schutzgruppen sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", von J.F.W. McOmie (Plenum Press, London, 1973), und "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora W. Greene (Wiley Interscience, New York, 1981). Beispielsweise kann während irgendeiner der oben erwähnten Reaktionsfolgen es notwendig sein, irgendwelche NH₂-Gruppen zu schützen, z.B. in einem Aminothiazolyl-Teil, beispielsweise durch Tritylierung, Acylierung (z.B. Chloracetylierung oder Formylierung), Protonierung oder andere, geeignete Methoden. Die Schutzgruppe kann danach in irgendeiner geeigneten Weise, welche nicht den Zerfall der gewünschten Verbindung verursacht, entfernt werden, z.B. im Falle einer Tritylgruppe durch Verwendung einer gegebenenfalls halogenierten Carbonsäure, z.B. Essigsäure, Ameisensäure, Chloressigsäure oder Trifluoressigsäure, oder durch Verwendung einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, oder Gemischen solcher Säuren, vorzugsweise in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels, wie Wasser, oder im Falle einer Chloracetylgruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff.

Carboxyl-blockierende oder Hydroxyl-schützende Gruppen, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen oder bei der Herstellung der notwendigen Ausgangsmaterialien verwendet werden, sind wünschenswerter Weise Gruppen, welche in einem geeigneten Stadium ^{in der Reaktionsfolge,} zweckmäßig in der letzten Stufe, leicht abgespalten werden können. Es kann jedoch in einigen Fällen zweckmäßig sein, nicht-toxische, metabolisch labile, Carboxyl-blockierende Gruppen, wie Acyloxymethyl- oder -ethylgruppen (z.B. Acetoxy-methyl oder -ethyl oder Pivaloyloxymethyl), zu verwenden und diese in dem Endprodukt zu behalten, um ein ge-

eignetes Esterderivat der Verbindung der Formel (Ia) zu ergeben.

Geeignete Carboxyl-blockierende und Hydroxyl-schützende Gruppen sind auf dem Fachgebiet gut bekannt, eine Liste repräsentativer, blockierender Carboxylgruppen ist in der GB-PS 1 399 086 eingeschlossen. Bevorzugte, blockierte Carboxylgruppen umfassen Aryl-niedrigalkoxycarbonyl-Gruppen, wie p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyl-oxycarbonyl und Diphenylmethoxycarbonyl; Niedrigalkoxy-carbonylgruppen, wie t-Butoxycarbonyl; und Niedrig-halogenalkoxycarbonylgruppen, wie 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl. Repräsentative Hydroxyl-schützende Gruppen sind Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- und Acylgruppen. Die blockierenden und/oder schützenden Gruppen können anschließend durch irgendeine der geeigneten Methoden, die in der Literatur beschrieben sind, entfernt werden. So ist beispielsweise in vielen Fällen die Säuren- oder Basen-katalysierte Hydrolyse sowie enzymatisch-katalysierte Hydrolysen anwendbar.

Die antibiotischen Verbindungen gemäß der Erfindung können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise formuliert werden, in Analogie mit anderen Antibiotika und die Erfindung schließt daher in ihren Bereich pharmazeutische Zusammensetzungen ein, die eine antibiotische Verbindung gemäß der Erfindung, angepaßt zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, umfassen. Solche Zusammensetzungen können zur Verwendung in üblicher Weise mit Hilfe irgendwelcher notwendiger, pharmazeutischer Träger oder Exzipienten dargeboten werden.

Die Zusammensetzungen können in einer Form, die zur Absorption durch den Gastrointestinal-Trakt geeignet ist, dargeboten werden, besonders wo der aktive Bestandteil

orale Absorption, wie das oben erwähnte, besonders bevorzugte trans-Isomere, aufweist. Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Einheitsdosisform vorliegen und können übliche Exzipienten enthalten, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, wie z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Tabletten-Gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyethylenglykol, Siliciumdioxid; Zerfallmittel, z.B. Kartoffelstärke, oder annehmbare Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können nach in der Fachwelt bekannten Methoden überzogen werden. Orale, flüssige Präparate können in Form von wässrigen oder ölichen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren sein oder können als trockenes Produkt zur Zubereitung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung dargeboten werden. Solche flüssigen Präparate können übliche Zusätze enthalten, wie Suspensionsmittel, z.B. Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte, eßbare Fette; Emulgiermittel, z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akaziengummi; nicht-wässrige Träger können eßbare Öle, z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnußöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol einschließen; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Suppositorien werden übliche Suppositorienbasen, z.B. Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Die antibiotischen Verbindungen gemäß der Erfindung können auch zur Injektion formuliert werden und können in Einheitsdosisform, in Ampullen oder in Mehrfachdosisbehältern, falls notwendig mit einem zugesetzten Konservierungsmittel, dargeboten werden. Die Zusammensetzungen

können auch solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, in ölichen oder wässrigen Trägern haben und können Formulierungsmittel, wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispergiermittel, enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform zur Zubereitung mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Gewünschtenfalls können solche Pulverformulierungen eine geeignete, nicht-toxische Base enthalten, damit die Wasserlöslichkeit des aktiven Bestandteils verbessert und/oder sichergestellt wird, daß, wenn das Pulver mit Wasser zubereitet wird, das pH der entstehenden, wässrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in dem Wasser, mit dem das Pulver zubereitet wird, vorhanden sein. Die Base kann beispielsweise eine anorganische Base, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumacetat, oder eine organische Base, wie Lysin oder Lysinacetat, sein.

Zusammensetzungen für die Veterinärmedizin können beispielsweise als intramammare Präparate in entweder langwirkenden oder kurzzeitig abgebenden Grundstoffen formuliert sein.

Die Zusammensetzungen können von 0,1% aufwärts, z.B. 0,1 bis 99%, des aktiven Materials, in Abhängigkeit von der Methode der Verabreichung, enthalten. Wenn die Zusammensetzungen Dosiseinheiten umfassen, wird jede Einheit vorzugsweise 50 bis 3000 mg, z.B. 100 bis 2000 mg, des aktiven Bestandteils enthalten. Die Dosierung, wie sie für einen Erwachsenen in der Humanmedizin verwendet wird, wird vorzugsweise im Bereich von 200 bis 12 000 mg, z.B. 500 bis 6000 mg/Tag, liegen, in Abhängigkeit von dem

Verabreichungsweg und der Häufigkeit der Verabreichung, der Natur der Infektion und der Aktivität des Antibiotikums gegen den infizierenden Organismus. Beispielsweise werden bei der humanmedizinischen Behandlung des Erwachsenen 500 bis 4000 mg/Tag, intravenös oder intramuskulär verabreicht, normalerweise ausreichen. Zur oralen Verabreichung an Erwachsene wird die tägliche Dosis in dem Bereich von 200 bis 4000 mg/Tag, z.B. 500 bis 2000 mg/Tag, und für Kinder in dem Bereich von beispielsweise 125 bis 1000 mg/Tag liegen.

Die Erfindung schafft weiterhin eine Methode zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bei Mensch und Tier, wobei eine antibakteriell wirksame Menge einer antibiotischen Verbindung der Formel Ia, wie vorstehend definiert, oder ein nicht-toxisches Salz oder nicht-toxischer, metabolisch labiler Ester davon prophylaktisch oder therapeutisch an das zu behandelnde Subjekt verabreicht wird.

Die Erfindung schafft zusätzlich die Verwendung einer Verbindung der Formel Ia, wie vorstehend definiert, oder eines nicht-toxischen Salzes oder nicht-toxischen, metabolisch labilen Esters davon zur Erzeugung einer pharmazeutischen oder Veterinärzusammensetzung zur Verwendung bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen in Menschen und Tieren.

Die antibiotischen Verbindungen gemäß der Erfindung können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Antibiotika, z.B. Penicillinen oder anderen Cephalosporinen, verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Herstellung 1

[(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-Butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-4-diphenylmethoxy-carbonyl-ceph-3-em-3-yl-methyl]-triphenylphosphonium-bromid

Eine Lösung von 0,524 g Triphenylphosphin und 0,985 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-brommethyl-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat [hergestellt nach britischen Patentbeschreibung der Methode der 2 036 738A] in 10 ml Ethylacetat wurde 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Während dieser Zeit setzte sich ein Feststoff ab. Dieser wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 0,848 g Titelverbindung; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHBr}_3}$ 3385, 3280 (NH), 1790 (β -Lactam), 1728, 1720 (Ester), 1680 und 1522 cm^{-1} (Amid).

Herstellung 2

(Z)-2-(2-Diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Eine gerührte Lösung von (Z)-2-(Hydroxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure-natriumsalz in DMF (50 ml) wurde mit 1,0 g Kalium-t-butylat unter Stickstoff bei 0° behandelt. Nach 40 min wurde die Lösung auf -40° gekühlt und mit weiteren 1,0 g Kalium-t-butylat behandelt. Wenn die Base vollständig gelöst war, wurde eine Lösung von 4,7 g Diphenylmethylbromacetat in 10 ml DMF tropfenweise zugegeben. Nach 40 min wurde das Reaktionsgemisch auf -20° erwärmen gelassen. Nach weiteren 30 min wurden 15 ml 2N Salzsäure zugesetzt und die Mischung wurde zwischen 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser verteilt. Aufarbeitung der organischen Phase und anschließende Verdampfung des Lösungsmittels ergab einen Schaum, der aus Ethylacetat-Petrolether umkristallisiert wurde und

2,07 g Titelverbindung als Feststoff ergab; $\tilde{\tau}$ (CDCl₃) 3,11 (-CO₂CH), 3,28 (Thiazol.5H), 5,34 (-OCH₂CO₂-).

Herstellung 3

Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-brommethyl-7-[(Z)-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 3,19 ml Oxalylichlorid in 40 ml Dichlormethan wurde bei -15° unter Stickstoff tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3,87 ml DMF in 160 ml Dichlormethan gegeben. Die entstandene, weiße Suspension wurde 30 min bei ca. -5° gehalten und dann auf -10° gekühlt. Das Produkt der Herstellung 2 (21,77 g) wurde zugesetzt und die entstandene, orangefarbene Lösung wurde 30 min zwischen -5 und 0° gerührt, bevor sie wieder auf -10° gekühlt wurde.

Zwischenzeitlich wurde eine gerührte Suspension von 16,51 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-brommethyl-7-aminoceph-3-em-4-carboxylat-hydrochloridsalz in 200 ml Dichlormethan mit 4,64 ml Triethylamin und 9,51 ml N,N-Dimethylanilin bei -25° behandelt. Nach einigen Minuten wurde die Lösung der aktivierten Seitenketten-Säure zugesetzt und die Reaktionsmischung 90 min auf 5° erwärmen gelassen. Das Gemisch wurde in 500 ml Wasser gegossen und die zwei Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 x 500 ml 2N Salzsäure, 500 ml Wasser, 500 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 500 ml Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt und ergab 29,23 g Titelverbindung als Schaum; $\tilde{\tau}$ (CDCl₃) 2,08 (-CONH), 4,11 (7H), 4,96, 5,11 (-OCH₂CO₂-), 4,99 (6H), 5,54, 5,83 (-CH₂Br).

Herstellung 4

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(Diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-4-diphenylmethoxycarbonyl-ceph-3-em-3-yl-methyl)-triphenylphosphoniumbromid

Die Titelverbindung wurde aus Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-brommethyl-7-[(Z)-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat gemäß der Methode von Herstellung 1 hergestellt; $\tilde{\tau}$ (CDCl₃) 4,18 (7H), 4,94 (6H), 3,92, 4,87 (-CH₂P) und 5,00 (-CH₂CO₂⁻).

Herstellung 5

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)- und (Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine gerührte Lösung von 7,61 g (6R,7R)-[4-Diphenylmethoxycarbonyl-7-formamido-ceph-3-em-yl-methyl]-triphenylphosphoniumbromid in 100 ml Dichlormethan wurde mit 60 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. Nach 5 min wurden 1,38 g But-2-inal zugesetzt und das Gemisch wurde 3 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser, 2M Salzsäure, Wasser und Salzlösung (jeweils 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (200 g Silikagel) unter Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:9) gereinigt und ergab ein Gemisch der Titelverbindungen als Feststoff (2,18 g); (E):(Z) = 1:3; λ_{max} (Ethanol) 258,5 nm (ε 4600), 265,5 nm (ε 4600), 325 nm (ε 17 500); ν_{max} (CHBr₃) 3415 (NH), 2210 (C≡C), 1786 (β -Lactam), 1722 (CO₂R), 1700, 1500 cm⁻¹ (HCONH); $\tilde{\tau}$ (DMSO-d₆) 3,42, 4,30 (CH=CH-C≡C-, Z-Isomeres), 3,87 (-CH=CH-C≡C, E-Isomeres), 5,70, 6,07 (2-CH₂, Z-Isomeres), 6,06, 6,35 (2-CH₂, E-Isomeres), 7,97 (-C≡C-CH₃).

Herstellung 6

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 2,11 g Produkt von Herstellung 5 in 100 ml Toluol, enthaltend einen Kristall Jod, wurde 5 h unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Toluol und Ether gewaschen und getrocknet und ergab 794 mg Titelverbindung als feine Nadeln. Die Mutterlaugen wurden wiederverarbeitet und chromatographiert und ergaben 796 mg weiteres Material. Die Titelverbindung zeigte λ_{max} (Ethanol) 328 nm (ϵ 26 100); ν_{max} (CHBr₃) 3415, 3340 (NH), 2215 (C≡C-), 1786 (β -Lactam), 1725 (CO₂R), 1698, 1500 cm⁻¹ (CONH); τ (CDCl₃) 1,80 (CHO), 3,02 (CHPh₂), 3,44 (NH), 4,13 (7H), 4,20 (-CH=CHC≡C), 5,03 (6H), 6,45 und 6,56 (2-CH₂), 8,01 (CH₃).

Herstellung 7

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrochlorid

Eine gerührte Lösung von 710 mg Produkt von Herstellung 6 in 5 ml Methanol und 5 ml Ether wurde tropfenweise mit 0,29 ml Phosphoroxychlorid bei 0° behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde während 90 min auf 20° erwärmen gelassen und die entstandene Lösung durch Verdampfen auf 2 ml eingeengt und zu 50 ml Ether gegeben und ergab 534 mg Titel-Hydrochlorid als Feststoff; λ_{max} (Ethanol) 270 nm (ϵ 4800), 328 nm (ϵ 22 600); ν_{max} (Nujol) 2600 (NH₃⁺), 2210 (C≡C), 1782 (β -Lactam), 1718 cm⁻¹ (CO₂R); τ (DMSO-d₆) 2,92 (-CH=CH-C≡C), 3,74 (CH=CH-C≡C), 5,99, 6,26 (2-CH₂) und 7,97 (C≡C-CH₃).

BAD ORIGINAL

Herstellung 8

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 10 g Produkt von Herstellung 7 in 100 ml Dichlormethan wurde 5 min mit 100 ml Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Aufarbeitung der organischen Phase lieferte 942 mg Titelverbindung als Schaum; τ (CDCl_3) 2,84 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4,24 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 5,05 (7H), 5,26 (6H), 8,03 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$).

Herstellung 9

Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)-(2-propinyloxy)-silan

Eine Lösung aus 8,7 ml Propargylalkohol, 25 g t-Butyldimethylsilylchlorid und 0,73 g 4-Dimethylaminopyridin in 45 ml Methylenchlorid wurde auf 0° abgekühlt. 25,1 ml Triethylamin wurden tropfenweise im Verlauf von 5 min unter Röhren zugegeben. Nach 18 h wurde das Gemisch mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 2 x 75 ml Wasser extrahiert. Die wäßrigen Lösungen wurden vereinigt und dann mit 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit Wasser und gesättigtem, wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 24,9 g eines Öls. Durch Destillation unter verminderterem Druck erhielt man 20,8 g Titelverbindung als Öl, Kp. 60 bis 62° (24 mmHg).

Herstellung 10

4-[Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)-silyloxy]-2-butinsäure

Eine Lösung von 1,6 M Butyllithium in Hexan (18,3 ml) wurde auf -50° gekühlt und mit 25 ml THF versetzt. 5,0 g Produkt von Herstellung 9 in 5 ml THF wurden tropfenweise unter Röhren und unter Stickstoff zugesetzt, wobei die Reaktionstemperatur unterhalb -50° gehalten wurde. Wenn die Zugabe des Acetylene vollständig war (ca. 10 min),

wurde der Stickstoffstrom gestoppt und trockenes Kohlendioxid durch die heftig gerührte Suspension durchgeperlt, während ihre Temperatur unterhalb -50° gehalten wurde. Nach 2 h wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Einführung von Kohlendioxid wurde weitere 0,5 h fortgesetzt. Die Suspension wurde langsam in eine Lösung aus 3,5 g Ammoniumchlorid in 12 ml Wasser gegossen und ^{dann} wurde ein Gemisch aus 3 ml konz. Salzsäure und 3 ml Wasser unter leichtem Quirlen zugesetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit 4 x 50 ml THF extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft und ergaben 6,6 g Titelverbindung als niedrigschmelzenden Feststoff; τ (CDCl₃) 5,50 (C≡C-CH₂), 9,82 (C(CH₃)₃).

Herstellung 11

4-[Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)-silyloxy]-2-butinsäure-ethylester

Zu einer auf -5° gekühlten Lösung von 1,6M Butyllithium in 62,4 ml n-Hexan und 50 ml Ether wurden 17,0 g Produkt von Herstellung 9 in 50 ml Ether unter Rühren und unter Stickstoff zugesetzt. Eine Lösung von 13,3 ml Ethylchlorformiat in 10 ml Ether wurde zu der auf -78° gekühlten Reaktionsmischung auf ein Mal zugesetzt. Das Gemisch wurde während 4 h auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und dann auf Eis gegossen. Die Schichten wurden verquirlt und die obere Schicht wurde sofort abgetrennt. Die untere, wäßrige Schicht wurde mit 3 x 100 ml Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft und ergaben 26,25 g eines Öls. Dieses wurde unter verminderter Druck destilliert und ergab den Titelerster, Kp. 86,88°/0,2 mmHg, als Öl.

Herstellung 124-[Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)-silyloxy]-2-butinsäure,
Diphenylmethylester

Eine Lösung von 0,5M Diphenyldiazomethan in Methylenchlorid (59 ml, 30 mMol) wurde tropfenweise zu einer auf 5° gekühlten, gerührten Lösung von 6,3 g Produkt von Herstellung 10 in 100 ml Dichlormethan während 1 h gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und dann zu einem purpurfarbenen Gummi eingedampft. Dieses Gummi wurde in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und tropfenweise mit Ameisensäure versetzt, bis die Purpurfarbe verschwand. Die entstandene Lösung wurde zu einem Öl eingedampft (11,4 g), das durch Chromatographie gereinigt wurde und 3,00 g Titelverbindung als Öl ergab; τ (CDCl₃) 3,04 (-CO₂CH-), 5,52(C≡C-CH₂).

Herstellung 134-Hydroxy-2-butinsäure, Diphenylmethylester

Zu einer Lösung des Produkts von Herstellung 12 in Acetonitril (50 ml) wurde 1 ml 40%ige wäßrige Fluorwasserstoffsäure unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Aufarbeiten der organischen Phase und anschließend Eindampfen ergab 2,9 g eines viskosen, braunen Öls, das durch Chromatographie gereinigt wurde und die Titelverbindung als viskoses Öl ergab; τ (CDCl₃) 3,06 (-CO₂CH-), 5,63 (C≡C-CH₂-), 7,76 (OH).

Herstellung 144-Oxo-2-butinsäure, Diphenylester

2,80 g Produkt von Herstellung 13 in 280 ml Ether wurden mit 28 g "sehr aktivem" Mangandioxid behandelt, das portionsweise unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt wur-

de. Nach 1 h wurde die Suspension filtriert und das Filtrat zu einem Öl eingedampft (1,15 g); τ (CDCl₃) 0,67 (-CHO), 2,67 (Ph), 3,01 (CO₂CH-).

Herstellung 15

4-Hydroxy-2-butinsäure, Ethylester

Die Titelverbindung wurde als Öl nach der Methode von Herstellung 13 aus dem Produkt von Herstellung 11 (6,50 g) hergestellt und zeigte τ (CDCl₃)-Werte von 5,58 (C≡C-CH₂-), 5,76 (CO₂.CH₂), 8,72 (CO₂CH₂CH₃).

Herstellung 16

4-Oxo-2-butinsäure, Ethylester

0,74 g Titelverbindung wurden als Öl hergestellt aus 1,99 g Produkt von Herstellung 15 nach der Methode der Herstellung 14; τ (CDCl₃) 0,77 (CHO), 5,74 (-CO₂CH₂-), 8,67 (CO₂CH₂CH₃).

Herstellung 17

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)- und (Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Zu einer Lösung von 56,5 g (6R,7R)-[4-Diphenylmethoxy-carbonyl-7-formamido-ceph-3-em-3-yl-methyl]-triphenyl-phosphoniumbromid in 700 ml Dichlormethan wurden 450 ml gesättigtes, wäßriges Natriumbicarbonat unter kräftigem Rühren bei 21° während 5 min zugesetzt. But-2-inal wurde zugesetzt und das Zwei-Phasen-Gemisch 1 h bei 21° gerührt und dann 15 h bei 10° stehengelassen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit 2 x 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 500 ml Wasser, 500 ml 2M wäßriger HCl, 500 ml Wasser und 500 ml gesättigter Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Ent-

fernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab einen Schaum, welcher auf Merck Kieselgel 60 (230-400 Maschen) (1,3 kg) chromatographiert und nacheinander mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:9) bzw. (1:5) eluiert wurde. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und ergaben die Titelverbindungen als Feststoff (13,80 g); (E):(Z) = 1:4 mittels $^1\text{H-NMR}$; λ_{max} (Ethanol) 264,5 nm (ϵ 5000) und 323 nm (ϵ 18 000); ν_{max} (CHBr_3) und τ (DMSO-d_6): die Werte sind ähnlich wie bei Herstellung 5.

Herstellung 18

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Ein 1:4 Gemisch (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$) von 13,75 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)- und (Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat wurde in 600 ml Toluol suspendiert, einige Jodkristalle zugesetzt und das Gemisch 5 h unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Weitere Jodkristalle wurden nach jeder Stunde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis gekühlt und ein Impfkristall der Titelverbindung zugesetzt. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, nacheinander mit 2 x 30 ml kaltem Toluol und 2 x 30 ml Ether gewaschen und getrocknet und ergab 6,87 g eines Feststoffs, der aus 500 ml Methanol umkristallisiert wurde und die Titelverbindung als feine Nadeln ergab (4,56 g); $[\alpha]_D^{21} = -125^\circ$ ($c = 0,53$ in CHCl_3); λ_{max} (Ethanol) 327 nm (ϵ 26 600); ν_{max} (CHBr_3) und τ (CDCl_3): die Werte sind ähnlich wie bei Herstellung 6. Die Methanol-Mutterlauge wurde zu einem Rückstand eingeengt, der mit der Toluol-Mutterlauge vereinigt wurde, und das Gemisch wurde auf 300 ml eingeengt. Das obige Verfahren wurde viermal wiederholt, um insgesamt 4,80 g Titelverbindung als feine Nadeln zu ergeben.

B e i s p i e l 1

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine gerührte Lösung aus 1,0 g Produkt von Herstellung 1 in 15 ml Dichlormethan wurde mit 5 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. Nach einigen Minuten wurden 0,29 ml But-2-in-1-al [hergestellt nach der Methode von S.Galaj und Y-L.Pascal, Bull.Soc.Chim.France, 3979 (1972)] zugesetzt und das Gemisch wurde 3,25 h gerührt. 10 ml Wasser und 25 ml Dichlormethan wurden zugesetzt und die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 ml 2M Salzsäure, 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Säule von 40 g Silikagel unter Eluierung mit einem Gemisch von Ethylacetat und Dichlormethan (1:19) gereinigt und ergab ein Gemisch der Titelverbindungen als Schaum (0,482 g); ν_{max} (CHBr₃) 3380 (NH), 3260 (NH), 2210 (-C≡C-), 1788 (β -Lactam), 1680, 1524 cm⁻¹ (-CONH-); τ (DMSO-d₆) 1,40 (-CONH, E-Isomeres), 1,42 (-CONH, Z-Isomeres), 3,18 (-CO₂CHPh₂, Z-Isomeres), 3,20 (-CO₂CHPh₂, E-Isomeres), 3,28 (-CH=CH-C≡C-CH₃, Z-Isomeres), 4,13 (7H), 4,24 (-CH=CH-C≡C-CH₃, E-Isomeres), 4,45 (-CH=CH-C≡C-CH₃, Z-Isomeres), 4,93 (6H, Z-Isomeres), 4,94 (6H, E-Isomeres), 5,25 (-OCH₂CO₂-), 5,77, 6,16 (2-CH₂, Z-Isomeres), 6,48, 6,59 (2-CH₂, E-Isomeres), 8,02 (-C≡C-CH₃).

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

0,325 g 85%ige m-Chlorperbenzoësäure wurden zu einer gerührten Lösung von 1,53 g Produkt der Stufe (a) in 40 ml Dichlormethan bei -20° gegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei -20° gerührt, bevor es während 45 min auf 0° erwärmen gelassen wird. Das Gemisch wurde mit 35 ml Dichlormethan verdünnt, mit 2 x 75 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 75 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Mitteldruck-Chromatographie auf einer Säule von 500 g Silikagel gereinigt. Eluieren mit einem Gemisch von Chloroform und Ether (9:1) ergab 0,665 g Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-2-[(Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 321,5 nm (ϵ 19 500); ν_{max} (CHBr₃) 3380 (NH), 2200 (-C≡C-), 1802 (β -Lactam), 1728 (CO₂R), 1678, 1520 (-CONH-), 1408 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 3,11 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 4,45 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 5,26, 6,56 (2-CH₂). Weitere Elution mit dem gleichen Eluierungsmittel lieferte 0,366 g Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 328 nm (ϵ 26 900); ν_{max} (CHBr₃) 3380 (NH), 2215 (-C≡C-), 1800 (β -Lactam), 1726 (-CO₂R), 1678, 1520 (-CONH-), 1062 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 4,26 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 6,11, 6,91 (2-CH₂).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

581 mg Kaliumjodid wurden zu einer gerührten Lösung von 425 mg Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acet-

amido]-3-[*(E)*-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid in 10 ml Dimethylformamid bei -20° gegeben. Nach einigen Minuten wurden 0,124 ml Acetylchlorid zugesetzt und das Gemisch während 30 min auf 0° erwärmen gelassen. Nach Röhren während weiterer 1,25 h bei 0° wurde das Gemisch zu 40 ml heftig gerührter 10%iger Natriummetabisulfitlösung gegeben und mit 2 x 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Säule von 15 g Silikagel unter Eluieren mit einem Gemisch von Ethylacetat und Dichlormethan (1:19) gereinigt und ergab 331 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 322,5 nm (ϵ 24 600); ν_{max} (CHBr₃) 3390, 3260 (NH), 2210 (-C≡C-), 1788 (β -Lactam), 1728 (CO₂R), 1680, 1524 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 4,23 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 6,46, 6,56 (2-CH₂).

(d) Diphenylmethyl-(6*R*,7*R*)-7-[*(Z)*-2-(*t*-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(Z)*-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,086 g Kaliumjodid wurden bei -20° zu einer gerührten Lösung von 795 mg Diphenylmethyl-(1*S*,6*R*,7*R*)-7-[*(Z)*-2-(*t*-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(Z)*-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid in 15 ml Dimethylformamid gegeben. Nach einigen Minuten wurden 0,23 ml Acetylchlorid zugesetzt und das Gemisch während 30 min auf 0° erwärmen gelassen. Nach Röhren während weiterer 30 min bei 0° wurde das Gemisch zu 75 ml kräftig gerührter 10%iger Natriummetabisulfitlösung gegeben und mit 75 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 75 ml Wasser und 75 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der

Rückstand wurde auf einer Säule von 25 g Silikagel unter Eluierung mit einem Gemisch von Ethylacetat und Dichlormethan (1:19) gereinigt und ergab 625 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 318 nm (ϵ 21 000); ν_{max} (CHBr₃) 3390, 3260 (NH), 1790 (β -Lactam), 1728 (CO₂R), 1682, 1524 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 1,42 (-CONH), 3,08 (-CO₂-CHPh₂), 3,17 (Thiazolyl), 3,28 (-CH=CHC≡C-CH₃), 4,13(7H), 4,45 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 4,93 (6H), 5,24 (-OCH₂CO₂-), 5,76, 6,16 (2-CH₂), 8,02 (-C≡C-CH₃).

(e) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

295 mg Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat wurden 1 h mit 4 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Anisol gerührt. Die Lösung wurde tropfenweise zu 50 ml kräftig gerührtem Wasser gegeben. 50 ml Ether wurden zugesetzt und nach einigen Minuten wurden die zwei Phasen getrennt und die organische Phase mit 10 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Extrakte wurden mit 3 x 25 ml Ether gewaschen, jeweils mit 5 ml Wasser rückgewaschen, eingeengt und gefriergetrocknet, und man erhielt 137 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 233 nm (ϵ 19 900), 317,5 nm (ϵ 24 700); ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2210(-C≡C-), 1772 (β -Lactam), 2600, 1720 (-CO₂H), 1670, 1560 (-CONH-), 1670 cm⁻¹ (CF₃CO₂-); τ (DMSO-d₆) 0,46 (-CONH), 2,93 (CH=CH-C≡C-CH₃), 3,15 (Thiazolyl), 3,94 (CH=CH-C≡C-CH₃), 4,17 (7H), 4,77 (6H), 5,38 (-OCH₂CO₂-), 6,16, 6,41(2-CH₂), 7,99 (-C≡C-CH₃).

(f) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

570 mg Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat wurden 1 h mit 5 ml Trifluoressigsäure und 1,25 ml Anisol gerührt. Die Lösung wurde tropfenweise zu 50 ml kräftig gerührtem Wasser gegeben. 50 ml Ether wurden zugesetzt und nach einigen Minuten wurden die beiden Phasen getrennt und die organische Phase mit 10 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Extrakte wurden mit 2 x 25 ml Ether gewaschen, jeweils mit 5 ml Wasser rückgewaschen, eingeengt und gefriergetrocknet. Man erhielt 255 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 232,5 (ε 17 700), 313,5 (ε 21 000); ν_{max} (Nujol) 3260 (NH), 1770 (β -Lactam), 2500, 1722 (-CO₂H), 1668, 1554 (-CONH-), 1668 cm⁻¹ (CF₃CO₂-); τ (DMSO-d₆) 0,45 (-CONH), 3,13 (Thiacyloly1), 3,28 (CH=CH-C≡C-CH₃), 4,17 (7H), 4,27 (CH=CH-C≡C-CH₃), 4,75 (6H), 5,36 (OCH₂CO₂-), 5,74, 6,11 (2-CH₂), 7,96 (-C≡C-CH₃).

B e i s p i e l 2

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 90 mg Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat in 10 ml Toluol wurde 120 h unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Das Toluol wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (5 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether (2:3) ergab den Titlester als Schaum (73 mg); (E:) = 3:1 mittels NMR-spektroskopischem Vergleich mit authentischen Proben).

B e i s p i e l 3

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(carbamoylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine gerührte Lösung von 432 mg Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, Hydrochlorid, in 10ml Tetrahydrofuran wurde mit 125 µl Triethylamin behandelt. 441 mg (Z)-2-(Carbamoylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure, 162 mg 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und 248 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid wurden in dieser Reihenfolge zugesetzt. Nach 3 h wurde der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (60 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:3) ergab 441 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (CHBr₃) 3500, 3398 (NH₂ + NH), 2215 (C≡C), 1786 (β -Lactam), 1722 (CO₂R), 1682, 1528 cm⁻¹ (CONH); τ (CDCl₃) 4,24 (CH=CH-C≡C), 5,33 (OCH₂CONH₂), 6,48, 6,60 (2-CH₂), 8,02(C≡CCH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Carbamoylmethoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

4 ml Trifluoressigsäure wurden zu einer gerührten Lösung von 375 mg Produkt von Stufe (a) in 1 ml Anisol gegeben. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung tropfenweise zu 50 ml rasch gerührtem Wasser gegeben. Nach 5 min wurde die wäßrige Lösung mit 4 x 50 ml Ether gewaschen und jeweils mit 10 ml Wasser rückgewaschen. Die wäßrige Lösung wurde auf 50 ml eingeengt und gefriergetrocknet und ergab 216 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (Ethanol) 237 nm (ε 19 700) und 319 nm (ε 28 200); ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2205 (-C≡C-) und 1772 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,14 (-CONH), 2,55, 2,90 (-CONH₂), 2,95 (-CH=CH-C≡C), 3,94

(-CH=CH-C≡C), 4,15 (7H), 4,76 (6H), 5,54 (OCH₂CONH₂), 7,99 (C≡C-CH₃).

B e i s p i e l 4

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Ein Gemisch von 1,37 g Titelverbindungen wurde nach der Methode des Beispiele 1(a), ausgehend von 2,7 g Produkt von Herstellung 1 und 1,32 ml Phenylpropinal, erhalten; λ_{max} (CHBr₃) 3400, 3270 (NH), 2190 (-C≡C-), 1790 (β -Lactam), 1730 (-CO₂R), 1682, 1526 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 3,96 (CH=CH-C≡C-Ph, E-Isomeres), 4,18 (CH=CH-C≡C-Ph, Z-Isomeres), 5,59, 6,04 (2-CH₂, Z-Isomeres) und 6,38, 6,50 (2-C₂, E-Isomeres).

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(E)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid, und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

Die Titelverbindungen wurden gemäß der Methode von Beispiel 1(b), ausgehend von 2,15 g Produkt von Stufe (a), hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie auf einer Säule aus 150 g Silikagel gereinigt, mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Dichlormethan (1:19) eluiert und lieferte 0,617 g der zweiten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Schaum; λ_{max} (CHBr₃) 3390 (NH), 1805 (β -Lactam), 1730 (CO₂R), 1680, 1526 (-CONH-), 1066 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 2,95 (-CH=CH-C≡C-Ph), 4,18 (-CH=CH-C≡C-Ph), 5,13, 6,46 (2-CH₂). Weitere Elution mit dem gleichen Eluierungsmittel lieferte 0,417 g der ersten Ti-

telverbindung (das E-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2195 (-C≡C-), 1805 (β -Lactam), 1730 (-CO₂R), 1680, 1526 (-CONH-), 1066 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 4,04 (CH=CH-C≡C-Ph), 6,05, 6,86 (2-CH₂).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

310 mg Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode des Beispiels 1(c) unter Verwendung von 397 mg des zweiten Produkts der Stufe (b) (das E-Isomere) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3260 (NH), 2195 (-C≡C-), 1792 (β -Lactam), 1730 (-CO₂R), 1682, 1528 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 3,98 (CH=CH-C≡C-Ph), 6,39, 6,51 (2-CH₂).

(d) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

476 mg Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode des Beispiels 1(c) unter Verwendung des zweiten Produkts der Stufe (b) (das Z-Isomere) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3260 (NH), 2185 (-C≡C-), 1790 (β -Lactam), 1730 (-CO₂R), 1682, 1528 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 3,08 (CH=CH-C≡C-Ph), 4,20 (CH=CH-C≡C-Ph), 5,60, 6,05 (2-CH₂).

(e) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

291 mg Produkt von Stufe (c) wurden mit 4 ml TFA und 1 ml Anisol 1 h gerührt. Die erhaltene Lösung wurde auf ca. 1 bis 2 ml eingeengt und tropfenweise zu 100 ml heftig gerührtem Isopropylether gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen.

schen und getrocknet. Man erhielt 121 mg Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}-$), 1720 (β -Lactam), 1720 (- CO_2H), 1672 (CF_3CO^-_2), 1672, 1536 (-CONH), 945 cm^{-1} (-CH=CH-); τ (DMSO-d₆) 0,45 (-CONH-), 2,40-2,70 (Ph), 2,76 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C-Ph}$), 3,16 (Thiazolyl), 3,63 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C-Ph}$), 4,12 (7H), 4,72 (6H), 5,37 (- $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 6,05, 6,35 (2-CH₂).

(f) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(Z)-4-phenylbut-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

173 mg Titelverbindung wurden als Feststoff aus dem Produkt von Stufe (d) gemäß der Methode von Stufe (e) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}-$), 1772 (β -Lactam), 1720 (-CONH-), 1670 (CF_3CO^-_2), 1670, 1540 cm^{-1} (-CONH-); τ (CDCl₃) 0,44 (-CONH-), 2,40-2,60 (Ph), 3,06 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C-Ph}$), 3,13 (Thiazolyl), 3,96 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C-Ph}$), 4,11 (7H), 4,68 (6H), 5,36 (- $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,64, 5,93 (2-CH₂).

B e i s p i e l 5

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Das Gemisch der Titelverbindungen (3,48 g; E:Z = 1:2) wurde als Schaum gemäß der Methode des Beispiels 1(a) aus 9,00 g Produkt von Herstellung 1 und 1,18 g 2-Pentalin [hergestellt durch Jones-Oxidation von 2-Pentin-1-ol gemäß der allgemeinen Methode von S.Galaj und Y-L.Pascal, Bull.Soc.Chim.Fran., 3970 (1972)] hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3270 (NH), 2270 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1790 (β -Lactam), 1730 (CO_2R), 1680, 1526 cm^{-1} (-CONH-); τ (CDCl₃) 3,26, 4,42 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C}$, Z-Isomeres), 4,19 ($\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{C}$, E-Isomeres), 5,71, 6,14 (2-CH₂, Z-Isomeres), 6,45, 6,56 (2-CH₂, E-Isomeres).

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[*(E)*-2-(t-butoxycarbonyl-methoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(Z)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid, und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(t-butoxycarbonyl-methoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(E)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

Die Titelverbindungen wurden gemäß der Methode des Beispiels 1(b), ausgehend von 3,42 g Produkt der Stufe (a), hergestellt. Das Rohprodukt wurde auf einer Säule aus 500 g Silikagel unter Elution mit einer Mischung aus Chloroform und Ether (9:1) gereinigt und lieferte 1,74 g der ersten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3390 (NH), 2200 (-C≡C-), 1804 (β -Lactam), 1730 (-CO₂R), 1680, 1526 (-CONH-), 1050 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 3,07 (CH=CH-C≡C-), 4,42 (CH=CH-C≡C-), 5,22, 6,54 (2-CH₂), 7,65 (CH₂CH₃) und 8,84 (CH₂CH₃). Weitere Elution mit dem gleichen Eluierungsmittel ergab 0,973 g der zweiten Titelverbindung (das E-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH-), 2210 (-C≡C-), 1804 (β -Lactam), 1680, 1526 (-CONH-), 1062 cm⁻¹ (S=O); τ (CDCl₃) 4,24 (CH=CH-C≡C-), 6,10, 6,90 (2-CH₂), 7,66 (CH₂CH₃) und 8,84 (CH₂CH₃).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(t-butoxycarbonyl-methoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(E)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

0,803 g Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode von Beispiel 1(c) unter Verwendung von 0,923 g des zweiten Produkts der Stufe (b) (das E-Isomere) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3395, 3260 (NH), 2210 (C≡C), 1790 (β -Lactam), 1730 cm⁻¹ (CO₂R); τ (CDCl₃) 2,74 (-CH=CH-C≡C), 4,19 (-CH=CH-C≡C), 6,46, 6,57 (2-CH₂), 7,65 (CH₂CH₃), 8,83 (CH₂CH₃).

(d) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonyl-methoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,18 g Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode von Beispiel 1(c) unter Verwendung des ersten Produktes der Stufe (b) (das Z-Isomere) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3270 (NH), 2200 (C≡C), 1790 (β -Lactam), 1730 (CO₂R), 1680, 1526 cm⁻¹ (-CONH-); τ (CDCl₃) 3,25 (CH=CH-C≡C), 4,42 (CH=CH-C≡C), 5,72, 6,15 (2-CH₂), 7,64 (CH₂CH₃), 8,84 (CH₂CH₃).

(e) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

113 mg Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode des Beispiels 1(e) unter Verwendung des Produktes von Stufe (c) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 1770 (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,46 (-CONH), 2,94 (-CH=CH-C≡C), 3,93 (-CH=CH-C≡C), 4,16 (7H), 4,77 (6H), 5,36 (-OCH₂COOH), 7,61 (C≡C-CH₂) und 8,87 (C≡C-CH₂CH₃).

(f) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

284 mg Titelverbindung wurden als Schaum gemäß der Methode des Beispiels 1(e) unter Verwendung von 1,108 g Produkt von Stufe (d) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 1770 (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,45 (-CONH-), 3,26 (-CH=CH-C≡C), 4,25 (-CH=CH-C≡C-), 4,15 (7H), 4,73 (6H), 5,34 (-OCH₂CO₂H), 7,58 (C≡C-CH₂) und 8,86 (-C≡C-CH₂CH₃).

(g) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Hydrochloridsalz

Eine gerührte Lösung des Produktes von Stufe (d) in 0,8 ml Ameisensäure wurde mit 56 µl 11M Salzsäure behandelt. Nach 2,5 h wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat tropfenweise zu 50 ml heftig gerührtem Ether gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet; man erhielt 78 mg Titelverbindung als Feststoff; λ_{max} (Nujol) 3280 (-NH), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1776 (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,27 (NH), 3,24 (-CH=CH-C≡C), 4,24 (-CH=CH-C≡C), 4,17 (7H), 4,72 (6H), 5,28 (OCH₂CO₂H), 7,68 (C≡C-CH₂) und 8,86 (C≡C-CH₂CH₃).

B e i s p i e l 6

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-4-(trimethylsilyl)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat und Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-4-(trimethylsilyl)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine gerührte Lösung aus 2,70 g Produkt von Herstellung 1 in 30 ml Dichlormethan wurde mit 5 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. 0,545 g (Trimethylsilyl)-propinal (hergestellt gemäß Tett.Lett.1973, S. 3963) wurden zugesetzt und die Mischung 3,5 h gerührt. 10 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan wurden zugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 ml 2N Salzsäure, 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand der Chromatographie unterworfen. Man erhielt ein Gemisch aus 1,02 g Titelverbindungen als Schaum. Das isomere Gemisch wurde durch Mitteldruck-Chromatographie (150 g Silikagel) abgetrennt. Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether

(1:3 → 1:2) lieferte 0,34 g der ersten Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3270 (NH), 2135 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,38 (CONH), 3,23 (CH=CH-C≡C), 4,45 (CH=CH-C≡C), 4,13 (7H), 4,92 (6H), 5,21, 5,32 (OCH₂CO₂-), 9,82 [Si(CH₃)₃]. Weiteres Eluieren ergab 0,09 g einer gemischten Fraktion. Weiteres Eluieren lieferte 0,21 g der zweiten Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3260 (NH), 2150 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,36 (CONH), 4,19 (-CH=CH-C≡C), 4,12 (7H), 4,93 (6H), 5,21, 5,32 (OCH₂CO₂), 9,80 (Si(CH₃)₃).

(b) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 190 mg Silbernitrat in 2 ml Wasser wurde zu einer gerührten Lösung von 378 mg des ersten Produkts von Stufe (a) in 20 ml Ethanol unter Stickstoff, in der Dunkelheit und unter Kühlen mit einem Eisbad gegeben. Nach 75 min wurde die blaßgelbe Suspension in 50 ml Dichlormethan aufgelöst und die erhaltene, gelbe Lösung unter heftigem Rühren mit 8 ml 5%iger Kaliumcyanidlösung und schnell gefolgt von 30 ml Wasser behandelt. Nach einigen Minuten wurden die beiden Schichten getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhielt 241 mg Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3300 (NH), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,38 (CONH), 3,17 (-CH=CH-C≡C), 4,46 (-CH=CH-C≡C), 5,19, 5,31 (-OCH₂CO₂), 6,64 (C≡C-H).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Die Titelverbindung wurde gemäß der Methode von Stufe (b), ausgehend von 243 mg des zweiten Produkts von Stufe (a), hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3300 (NH), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,35 (CONH), 4,25 (CH=CH-C≡C), 4,10 (7H), 4,92 (6H), 5,20, 5,31 (OCH₂CO₂), 6,51 (C≡C-H).

(d) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(Z)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

432 mg Titelverbindung wurden aus 1033 mg des Produktes der Stufe (b) gemäß der Methode von Beispiel 1(e) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 1772 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,42 (CONH), 3,16 (-CH=CH-C≡C-), 4,22 (-CH=CH-C≡C-), 4,15 (7H), 4,72 (6H), 5,35 (OCH₂CO₂-), 5,48 (C≡C-H).

B e i s p i e l 7

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-methoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,14 ml Oxalylchlorid in 2 ml Dichlormethan wurde tropfenweise im Verlauf von 5 min zu einer Lösung von 0,17 ml DMF in 7 ml Dichlormethan bei -15° gerührt, wobei ein weißer Niederschlag gebildet wurde. Diese Mischung wurde auf -10° gekühlt und 0,83 g (Z)-2-(Methoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure wurden in einer Portion zugesetzt. Nach Auflösen erhielt man eine klare braune Lösung, die 0,5 h bei -5° gerührt wurde, bevor sie erneut auf -10° abgekühlt wurde. Zwischenzeitlich wurden 0,42 ml N,N-Dimethylanilin und 0,20 ml Triethylamin zu einer Lösung des Produktes von Herstellung 7 in 11 ml Dichlormethan

bei -25° gegeben. Die Lösung der aktiven Seitenkette wurde zugesetzt und das Gemisch während 2,5 h auf 10° erwärmen gelassen. 21 ml Wasser wurden zugegeben und die Schichten geschüttelt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 2N Salzsäure, Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Silikagel unter Eluieren mit Ethylacetat-Petroleum-ether gereinigt; man erhielt 0,81 g Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3393, 3280 (NH), 2215 (C≡C), 1787 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,78 (CONH), 4,10 (7H), 4,20 (-CH=CH-C≡C), 4,92 (6H), 5,12 (-OCH₂CO₂), 6,25 (-CO₂CH₃), 8,00 (C≡C-CH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-Methoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Man gab 6 ml Wasser zu einer Lösung des Produktes der Stufe (a) in 15 ml Ameisensäure und erhitzte das Gemisch 15 min auf 50° . Die Suspension konnte auf Zimmertemperatur abkühlen und wurde dann filtriert. Der Feststoff wurde mit Ameisensäure-Wasser (3:1) gewaschen. Die vereinigten Waschwasser und das Filtrat wurden zu einem hellbraunen Gummi eingedampft. Dieses Gummi wurde mit Ether verreiben und der erhaltene Feststoff abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 0,33 g Titelverbindung als weißen Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3320 (NH), 2220 (C≡C), 1770 cm⁻¹ (β -Lactam; τ (DMSO-d₆) 0,45 (CONH), 2,94 (-CH=CH-C≡C), 3,96 (-CH=CH-C≡C), 4,20 (7H), 4,79 (6H), 5,31 (-OCH₂CO₂), 6,31 (-CO₂CH₃), 8,00 (C≡C-CH₃).

Beispiel 8

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(E & Z)-4-phenyl-1-buten-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

4,69 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienylacetamido)-3-(triphenylphosphoranylidene-methyl)-ceph-3-em-4-carboxylat (hergestellt gemäß der GB-PS 1 342 241) wurden portionsweise während 4,5 h zu einer gerührten Lösung von 3,75 ml Phenylpropinal in 50 ml Dichlormethan gegeben. Nach dem Rühren während weiterer 21 h wurde das Gemisch mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und mit 2 x 150 ml 10%iger wäßriger Natriummetabisulfatlösung und 150 ml Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (200 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan-Mischungen ergab 2,12 g der Titelverbindungen (3:2) als orangefarbenen Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1777 cm^{-1} (β -Lactam); γ (CDCl_3) 3,49, 3,58 (CONH), 3,15 [$(\text{Z})-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$], 4,00 [$(\text{E})-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$], 4,22 [$(\text{Z})-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$].

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(Z)-4-phenyl-1-buten-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid, und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(E)-4-phenyl-1-buten-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

Die Titelverbindungen wurden aus 365 mg Produkt von Stufe (a) gemäß der Methode von Beispiel 1(b) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie (20 g Silikagel) unter Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:19) gereinigt. Eluieren der Säule ergab zuerst 175 mg der ersten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1778 cm^{-1} (β -Lactam); γ (DMSO-d_6) 1,54 (CONH), 3,11 ($-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4,02 (7H und $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4,91 (6H). Weiteres Eluieren ergab 93 mg der

zweiten Titelverbindung (das E-Isomere) als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2185 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1796 cm^{-1} (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 1,46 (CONH), 3,60 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4,00 (7H), 4,93 (6H).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(Z)-4-phenyl-1-buten-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung aus 0,12 ml Phosphortribromid in 5 ml Dichlormethan wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung aus 719 mg des ersten Produktes von Stufe (b) (das Z-Isomere) in 60 ml Dichlormethan bei -40° unter Stickstoff gegeben. Nach 15 min konnte sich das Reaktionsgemisch während 60 min auf 0° erwärmen und wurde 60 min zwischen 0 und 5° gehalten, ehe es in 100 ml eiskalte, gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen wurde. 125 ml Dichlormethan wurden zugesetzt und die beiden Schichten wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 150 ml 2N Salzsäure und 150 ml Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (40 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:19) ergab 447 mg Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2185 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1788 cm^{-1} (β -Lactam); τ (CDCl₃) 3,14 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 3,56 (NH), 4,18 (7H), 4,22 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 5,00 (6H).

(d) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(E)-4-phenyl-1-buten-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

206 mg Titelverbindung wurden als Schaum aus dem zweiten Produkt der Stufe (b) (das E-Isomere) nach der Methode der Stufe (c) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1786 cm^{-1} (β -Lactam); τ (CDCl₃) 3,62 (CONH), 3,98 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4,16 (7H), 5,01 (6H), 6,17 (-CH₂CO).

(e) (6R,7R)-7-(2-Thienyl)-acetamido-3-[(Z)-4-phenyl-1-but-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

Eine gerührte Lösung des Produkts der Stufe (c) in 0,5 ml Anisol wurde mit 2,0 ml TFA behandelt. Nach 15 min wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit 2 x 20 ml verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten, wäßrigen Extrakte wurden mit 10 ml Ethylacetat gewaschen und dann durch Zugabe von 2N Salzsäure auf pH 2 in Gegenwart von 25 ml Ethylacetat angesäuert. Die beiden Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 122 mg der Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1776 cm^{-1} (β -Lactam); $\tilde{\nu}$ (DMSO-d₆) 0,84 (NH), 3,08 (-CH=CH-C≡C), 3,97 (-CH=CH-C≡C), 4,24 (7H), 4,74 (6H).

B e i s p i e l 9

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(E & Z)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,00 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienylacetamido)-3-(triphenylphosphoranylidemethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat wurden portionsweise während 1,5 h zu einer gerührten Lösung von 0,48 ml 2-Butinal in 10 ml Dichlormethan unter Stickstoff gegeben. Nach dem Rühren während weiterer 21 h wurden das Lösungsmittel und überschüssiger Aldehyd entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (40 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:19) lieferte 0,20 g der Titelverbindungen (3:2) als Feststoff, die bei dem nachfolgenden Experiment als ihre Sulfoxide charakterisiert wurden.

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[*Z*-(*Z*)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid, und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[*(E)*-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

Die Titelverbindungen wurden aus 185 mg Produkt der Stufe (a) nach der Methode des Beispiels 1(b) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie (20 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:7) ergab 84 mg der ersten Titelverbindung (das *Z*-Isomere) als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3290 (NH), 1782 cm^{-1} (β -Lactam) $\tilde{\tau}$ (DMSO-d₆) 1,50 (NH), 2,32 (-CH=CH-C≡C), 4,04 (7H), 4,32 (-CH=CH-C≡C), 4,97 (6H), 7,99 (C≡C-CH₃). Weiteres Eluieren lieferte 37 mg der zweiten Titelverbindung (das *E*-Isomere) als Feststoff; $\tilde{\tau}$ (DMSO-d₆) 1,51 (NH), 2,94 (-CH=CH-C≡C), 3,92 (-CH=CH-C≡C), 4,06 (7H), 4,99 (6H), 7,99 (C≡C-CH₃).

Beispiel 10

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[*(E & Z)*-4-trimethylsilyl)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,00 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(2-thienylacetamido)-3-(triphenylphosphoranylidemethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat wurden portionsweise während 1 h zu einer gerührten Lösung von 0,33 g (Trimethylsilyl)-propinal in 10 ml Dichlormethan gegeben. Nach dem Rühren während weiterer 22 h wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie (40 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:49) ergab 0,13 g der Titelverbindungen (2:1) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1790 cm^{-1} (β -Lactam); $\tilde{\tau}$ (CDCl₃) 3,21 (-CH=CH-C≡C-), 3,69 (NH), 4,19 (7H), 4,42 (-CH=CH-C≡C), 4,99 (6H).

Beispiel 11

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-4-(trimethylsilyl)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat und Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-4-(trimethylsilyl)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Die Titelverbindungen wurden nach der Methode des Beispiele 6(a) aus 15,00 g Produkt von Herstellung 4 und 2,79 g (Trimethylsilyl)-propinal hergestellt.

Das Gemisch der aus der ersten chromatographischen Reinigungsstufe erhaltenen Titelverbindungen wurde durch Mitteldruck-Chromatographie (1000 g Silikagel) getrennt. Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether (1:3 → 2:5) ergab 3,11 g der ersten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3390, 3290 (NH), 2140 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,90 (CONH), 3,16 (-CH=C=CH-C≡C), 4,10 (7H), 4,37 (-CH=CH-C≡C), 4,98 (6H), 4,95, 5,10 (OCH₂CO₂⁻), 9,81 [Si(CH₃)₃]. Weiteres Eluieren ergab 1,22 g einer gemischten Fraktion als Schaum. Weiteres Eluieren ergab 1,49 g der zweiten Titelverbindung (das E-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3390, 3280 (NH), 2130 (C≡C), 1788 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,96 (CONH), 4,09 (7H), 4,26 (-CH=CH-C≡C), 4,95, 5,12 (OCH₂CO₂⁻), 5,01 (6H), 9,78 [Si(CH₃)₃].

(b) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,01 g Titelverbindung wurden als Schaum aus 1,795 g des zweiten Produkts der Stufe (a) (das E-Isomere) nach der Methode des Beispiele 6(b) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃)

ν_{max} (NH), 3305 (C≡C-H), 1790 cm^{-1} (β -Lactam); $\tilde{\nu}$ (CDCl₃) 1,93 (CONH), 4,06 (7H), 4,33 (-CH=CH-C≡C), 4,94, 5,14 (-OCH₂CO₂-), 5,00 (6H), 6,85 (C≡C-H).

(c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

8 ml Wasser wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 687 mg Produkt der Stufe (b) in 20 ml Ameisensäure gegeben und das Gemisch 1 h auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und tropfenweise zu 300 ml heftig gerührtem Ether gegeben. Die Mutterlaugen wurden dekantiert und der Feststoff mit weiteren 300 ml Ether gewaschen. Der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, gründlich mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 167 mg Titelverbindung als Feststoff; λ_{max} (EtOH) 229 nm (ε 18 100) und 312,5 nm (ε 19 500); $\tilde{\nu}$ (Aceton-d₆) 1,40 (CONH), 2,57 (-CH=CH-C≡C), 3,94 (-CH=CH-C≡C-), 4,00 (7H), 4,70 (6H), 5,22 (-OCH₂CO₂-), 6,36 (-C≡C-H).

B e i s p i e l 12

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(diphenylmethoxy-carbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Das Gemisch der Titelverbindungen (2:1; 0,81 g) wurde aus 1,91 g des Produktes von Herstellung 4 und 0,23 g 2-Pentinal nach der Methode des Beispiels 1(a) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3280 (NH), 1780 cm^{-1} (β -Lactam); $\tilde{\nu}$ (CDCl₃) 1,98 (CONH), 3,16 (-CH=CH-C≡C), 4,12 (7H), 4,36 (-CH=CH-C≡C), 4,99 (6H), 4,98, 5,10 (OCH₂CO₂-), 7,66 (C≡C-CH₂-), 8,86 (C≡C-CH₂CH₃).

(b) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(diphenylmethoxy-carbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(Z)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid, und Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(E)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, 1-Oxid

Die Titelverbindungen wurden aus dem Produkt der Stufe (a) gemäß der Methode des Beispiels 1(b) hergestellt. Chromatographie ergab zunächst 2,76 g der ersten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3390 (NH), 2205 (C≡C), 1802 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 2,12 (-CONH), 3,04 (-CH=CH-C≡C), 3,93 (7H), 4,38 (-CH=CH-C≡C), 5,05 (-OCH₂CO₂-), 5,51 (6H), 7,65 (C≡C-CH₂-), 8,86 (C≡C-CH₂CH₃). Weiteres Eluieren ergab 0,40 g einer gemischten Fraktion als gelben Schaum. Weiteres Eluieren ergab 1,15 g der zweiten Titelverbindung (das E-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3390 (NH), 2210 (C≡C), 1802 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 2,18 (-CONH), 3,94 (7H), 4,26 (-CH=CH-C≡C), 5,07 (-OCH₂CO₂-), 5,54 (6H), 7,66 (-C≡C-CH₂), 8,83 (C≡C-CH₂-CH₃).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(E)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

0,89 g Titelverbindung wurden als Schaum aus 1,08 g des zweiten Produkts der Stufe (b) (das E-Isomere) gemäß der Methode des Beispiels 1(c) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,95 (-CONH), 4,10 (7H), 4,27 (-CH=CH-C≡C), 5,00 (6H), 4,95, 5,13 (-OCH₂CO₂-), 7,61 (C≡C-CH₂), 8,81 (C≡C-CH₂CH₃).

(d) (6R,7R)-7-[*(Z)*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[*(E)*-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

361 mg Titelverbindung wurden als Feststoff aus 828 mg Produkt von Stufe (c) gemäß der Methode des Beispiels 11 (c) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2200 (C≡C), 1770 cm^{-1} (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,48 (CONH), 2,94 (-CH=CH-C≡C), 3,92 (-CH=CH-C≡C), 4,17 (7H), 4,77 (6H), 7,60 (C≡C-CH₂-), 8,87 (C≡C-CH₂CH₃).

Beispiel 13

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[*(Z*)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(Z*)-5-ethoxy-5-oxo-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat und Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[*(Z*)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[*(E*)-5-ethoxy-5-oxo-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-carboxylat

Zu einer Lösung von 3,30 g (6R,7R)-[7-[*(Z*)-2-(t-butoxycarbonylmethoxy)-imino-2-(2-tritylamo-4-thiazolyl)-acetamido]-4-diphenylmethoxycarbonyl-ceph-3-em-3-yl-methyl]-triphenyl-phosphoniumjodid (hergestellt gemäß der Methode von Herstellung 1 aus dem 3-Jodmethyl-Analogen) in 30 ml Methylenechlorid wurde eine Lösung aus 3,30 g (enthaltend 40% des Produktes von Herstellung 15) Produkt von Herstellung 16 in 16 ml Methylenchlorid gegeben. 16 ml gesättigte, wässrige Natriumbicarbonatlösung wurden zugesetzt und die Mischung 18 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und nacheinander mit 25 ml 2N Salzsäure, 40 ml Wasser und 40 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet und zu einem Schaum eingedampft (4,72 g). Dieser wurde durch Chromatographie auf 100 g Silikagel unter Eluieren mit Chloroform, enthaltend 0,02% Ethylacetat, gereinigt. Man erhielt 1,48 g Schaum. Der Schaum wurde mit weiterem Material (0,90 g) vereinigt, das bei einem ähnlichen Versuch erhalten wurde, und der Mitteldruck-Chromatographie auf 150 g Silikagel unterzogen. Elu-

ieren mit Ethylacetat-Petrolether (2:1) ergab 0,87 g der ersten Titelverbindung (das Z-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3395, 3262 (NH), 2203 (C≡C), 1794 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,30 (CONH), 3,05 (CH-CH-C≡C), 4,06 (7H), 4,43 (-CH=CH-C≡C), 4,89 (6H), 5,24 (-OCH₂CO₂-). Weiteres Eluieren ergab 0,73 g der zweiten Titelverbindung (das E-Isomere) als Schaum; ν_{max} (CHBr₃) 3395, 3262 (NH), 2203 (C≡C), 1795 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,29 (CONH), 4,06 (7H), 4,21 (-CH=CH-C≡C), 4,90 (6H), 5,20, 5,30 (-OCH₂CO₂-).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-Carboxymethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(Z)-5-ethoxy-5-oxo-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

0,33 g Titelverbindung wurden als Feststoff aus dem ersten Produkt der Stufe (a) (das Z-Isomere) nach der Methode des Beispiels 1(e) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2190 (C≡C), 1776 (β -Lactam), 1720 cm⁻¹ (CO₂Et); τ (DMSO-d₆) 0,42 (-CONH), 2,92 (-CH=CH-C≡C), 4,05 (-CH=CH-C≡C), 4,11 (7H), 4,69 (6H), 5,37 (-OCH₂CO₂-), 5,79 (C≡CCO₂CH₂-).

(c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-Carboxymethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-5-ethoxy-5-oxo-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

0,18 g Titelverbindung wurden als Schaum aus dem zweiten Produkt der Stufe (a) (das E-Isomere) gemäß der Methode des Beispiels 1(e) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 2190 (C≡C), 1772 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,41 (-CONH-), 3,10 (-CH=CH-C≡C), 3,73 (-CH=CH-C≡C), 4,08 (7H), 4,71 (6H), 5,36 (-OCH₂CO₂-), 5,78 (C≡C-CO₂CH₂-).

Beispiel 14

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-5-diphenylmethoxy-5-oxo-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Das Gemisch der Titelverbindungen ($E:Z = 1:1$; 0,24 g) wurde gemäß der Methode des Beispiels 13(a) unter Verwendung von 0,24 g des Produkts von Herstellung 14 anstelle des Produkts von Herstellung 16 hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3395, 3265 (NH), 2205 (C≡C), 1795 cm⁻¹ (β-Lactam); τ (CDCl₃) 1,26, 1,28 (-CONH), 4,06 (7H), 4,22 (-CH=CH-C≡C)[(E)], 4,43 (-CH=CH-C≡C)[(Z)], 4,91 (6H), 5,26 (-OCH₂CO₂-).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-Carboxymethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E & Z)-4-carboxy-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

0,50 g Produkt der Stufe (a) in 1 ml Anisol wurden bei 5° unter Rühren mit 4,33 ml Trifluoressigsäure behandelt. Nach 0,5 h wurde das Gemisch tropfenweise auf 300 ml schnell gerührtes Wasser gegeben. Die entstehende Suspension wurde filtriert, teilweise eingedampft und schließlich gefriergetrocknet; man erhielt 70 mg Titelverbindungen als Schaum ($E:Z = 1:1$); ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2200 (C≡C), 1776 cm⁻¹ (β-Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,43 (-CONH), 2,66 [-CH=CH-C≡C, (E)], 2,96 [-CH=CH-C≡C, (Z)], 3,76 [-CH=CH-C≡C, (E)], 4,08 [-CH=CH-C≡C, (Z)], 4,12 (7H), 4,69 (6H), 5,38 (-OCH₂-CO₂-).

Beispiel 15

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(Z)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine gerührte Lösung aus 15,00 g (6R,7R)-[4-Diphenylmethoxycarbonyl-7-formamido-ceph-3-em-yl-methyl]-triphenylphosphoniumbromid (hergestellt wie in GB-PS 1 342 241 beschrieben) in 250 ml Dichlormethan wurde mit 75 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. Nach einigen Minuten wurden 3,28 g 2-Pentalin in einer Portion zugegeben und die Mischung ca. 19 h gerührt. Die beiden

Schichten wurden getrennt und die organische Phase mit 250 ml 2N Salzsäure, 250 ml Wasser und 250 ml Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (750 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:19 → 1:14) ergab 1,72 g Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (CHBr₃) 3410 (NH), 2200 (C≡C), 1783 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,76 (H-CO), 3,26 (-CH=CH-C≡C), 3,54 (NH), 4,14 (7H), 4,42 (-CH=CH-C≡C), 4,98 (6H), 7,66 (C≡C-CH₂-).

(b) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-formamido-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 1,19 g Produkt von Stufe (a) und einem Jodkristall in 100 ml Toluol wurde 5,75 h zum Rückfluß erhitzt (frische Jodkristalle wurden nach 2 h und 4 h zugegeben. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt (50 g Silikagel). Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:9) ergab 0,24 g eines Gemisches. Weiteres Eluieren ergab 0,66 g Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (CHBr₃) 3410 (NH), 2205 (C≡C), 1784 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,82 (HCO), 3,44 (NH), 4,13 (7H), 4,20 (CH=CH-C≡C), 5,04 (6H), 7,67 (C≡C-CH₂).

(c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, Hydrochlorid

Eine gerührte Suspension von 633 mg Produkt der Stufe (b) in 5 ml Methanol und 5 ml Ether wurde tropfenweise mit 250 μ l Phosphoroxychlorid unter Kühlung in einem Eisbad behandelt. Nach 90 min wurde das Eisbad entfernt und 40 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde eingengt und zu 75 ml heftig gerührtem Ether gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, gründlich mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet;

man erhielt 442 mg Titelverbindung als Feststoff; ν_{max}
 (Nujol) 2600 (NH_3^+), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1783 cm^{-1} (β -Lactam); τ
 (DMSO-d₆) 2,93 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}$), 3,74 (-CH=CH-C≡C), 4,66,
 4,78 (6H, 7H), 7,60 (- C≡C-CH₂-).

(d) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-diphenylmethoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-hex-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

224 mg Titelverbindung wurden als Schaum aus 423 mg Produkt der Stufe (c) nach der Methode des Beispiels 3(a) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1790 cm^{-1} (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,95 (-CONH), 4,10 (7H), 4,27 (-CH=CH-C≡C), 5,00 (6H), 4,95, 5,13 (-OCH₂CO₂-), 7,61 (C≡C-CH₂-).

Beispiel 16

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(trityloxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,14 ml Oxalylichlorid in 2 ml Dichlormethan wurde tropfenweise während 10 min zu einer gerührten Lösung von 0,3 ml DMF in 3 ml Dichlormethan bei -15° unter Stickstoff gegeben. Nach 30 min bei <-5° wurde die weiße Suspension auf -10° abgekühlt und 1,126 g (Z)-2-(Trityloxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure in einer Portion zugegeben. Die resultierende, klare, gelbe Lösung wurde 30 min bei -5 bis 0° gehalten, bevor sie auf -10° erneut abgekühlt wurde. Diese Lösung wurde während 1 min zu einer gerührten Lösung des Produktes von Herstellung 7 und 0,64 ml N,N-Dimethylanilin in 5 ml Dichlormethan bei -25° gegeben. Die Reaktionsmischung wurde ^{während} 1,5 h auf 5° erwärmen gelassen und zwischen 100 ml Dichlormethan und 100 ml 2M Salzsäure verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 2M Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Salzlösung (jeweils 100 ml)

gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie (60 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Dichlormethan (1:50) ergab 1,25 g Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (EtOH) 321,5 nm (ϵ 26 300); ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2220 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 3,97 (7H), 4,28 (-CH=CH-C≡C), 4,92 (6H), 8,02 (C≡C.CH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Hydroxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat, Trifluoracetatsalz

8 ml TFA wurden zu einer gerührten Lösung von 1,16 g Produkt von Stufe (a) in 2 ml Anisol gegeben. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung ^{tropfenweise} zu 100 ml rasch gerührtes Wasser gegeben. Nach 5 min wurde die wäßrige Lösung mit 4 x 100 ml Ether gewaschen und mit jeweils 10 ml Wasser rückgewaschen. Die wäßrige Lösung wurde auf 100 ml eingengegt und gefriergetrocknet und ergab 143 mg Titelverbindung als Schaum. Die Etherextrakte wurden eingedampft und der Rückstand mit 4 ml TFA und 1 ml Anisol, wie oben, behandelt. Man erhielt weitere 181 mg Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (Nujol) 3280 (NH), 2210 (C≡C), 1770 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,46 (CONH), 2,93 (-CH=CH-C≡C), 3,91 (-CH=CH-C≡C), 4,19 (7H), 4,79 (6H), 7,98 (C≡C-CH₃).

Beispiel 17

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(ethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

582 mg Titelverbindung wurden als Schaum hergestellt, ausgehend von 755 mg (Z)-2-(Ethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure und 700 mg Produkt von Herstel-

lung 7, gemäß der Methode von Beispiel 16(a); ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2216 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 3,15 (CONH), 4,06 (7H), 4,23 (-CH=CH-C≡C), 4,93 (6H), 5,66 (OCH₂-), 8,02 (C≡C-CH₃), 8,66 (O-CH₂CH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Ethoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

288 mg Titelverbindung wurden als Feststoff aus dem Produkt von Stufe (a) gemäß der Methode von Beispiel 7(b) hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 2210 (C≡C), 1770 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,44 (CONH), 2,94 (-CH=CH-C≡C), 3,93 (-CH=CH-C≡C), 4,19 (7H), 4,78 (6H), 5,87 (-OCH₂-), 7,98 (C≡C-CH₃), 8,73 (-OCH₂CH₃).

Beispiel 18

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-furyl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

582 mg (Z)-2-(t-Butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-furyl)-essigsäure, 338 mg 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und 516 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid wurden in dieser Reihenfolge zu einer gerührten Lösung des Produktes von Herstellung 8 in 15 ml THF gegeben. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und erneut filtriert. Das Ethylacetat wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie (60 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Benzol (1:10) ergab 1,062 g Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (EtOH) 288,5 nm (ϵ 19 600) und 326 nm (ϵ 20 500); ν_{max} (CHBr₃) 3380, 3260 (NH), 2220 (C≡C), 1790 cm⁻¹ (β -Lactam); τ (CDCl₃) 1,32 (CONH), 4,08 (7H), 4,21 (-CH=CH-C≡C), 4,89 (6H), 5,28 (-OCH₂CO₂), 8,02 (C≡C-CH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Carboxymethoxyimino)-2-(2-furyl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

8 ml TFA wurden zu einer gerührten Lösung von 992 mg Produkt von Stufe (a) in 2 ml Anisol gegeben. Nach 45 min wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand mit 20 ml Toluol azeotrop destilliert und in Ethylacetat gelöst. Die organische Lösung wurde mit 3 x 50 ml Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden mit 100 ml Ethylacetat gewaschen und mit 100 ml 2M Salzsäure unter Ethylacetat auf pH 1,5 angesäuert. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit 2 x 75 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 669 mg Titelverbindung als Schaum; ν_{max} (Nujol) 3250 (NH), 2205 (C≡C), 1770 cm^{-1} (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,24 (NH), 2,90 (-CH=CH-C≡C), 3,91 (-CH=CH-C≡C), 4,14 (7H), 4,72 (6H), 5,30 (OCH₂CO₂-), 7,96 (C≡C-CH₃).

B e i s p i e l 19

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(methoxyimino)-2-(2-furyl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

555 mg Titelverbindung wurden als Feststoff aus 355 mg (Z)-2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)-essigsäure und 886 mg Produkt von Herstellung 8 gemäß der Methode des Beispiels 3(a) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400 (NH), 2220 (C≡C), 1788 cm^{-1} (β -Lactam); τ (CDCl₃) 4,06 (7H), 4,19 (-CH=CH-C≡C), 4,91 (6H), 5,91 (-OCH₃), 8,02 (C≡C-CH₃).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Methoxyimino)-2-(2-furyl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

318 mg Titelverbindung wurden als Schaum aus 487 mg Produkt von Stufe (a) gemäß der Methode des Beispiels 18(b)

hergestellt; ν_{max} (Nujol) 3260 (NH), 2204 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1778 cm^{-1} (β -Lactam); τ (DMSO-d₆) 0,17 (NH), 2,89 (-CH=CH-C≡C), 3,89 (-CH=CH-C≡C), 4,14 (7H), 4,72 (6H), 6,03 (-OCH₃), 7,94 (-C≡C-CH₃).

B e i s p i e l 20

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonyl-prop-2-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

959 mg Titelverbindung wurden als Schaum aus 1,143 ml (Z)-2-(2-t-Butoxycarbonylprop-2-oxyimino)-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-essigsäure und 827 mg Produkt von Herstellung 7 gemäß der Methode von Beispiel 16(a) hergestellt; ν_{max} (CHBr₃) 3400, 3260 (NH), 2220 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1790 cm^{-1} (β -Lactam; τ (CDCl₃) 1,93 (CONH), 4,03 (7H), 4,24 (-CH=CH-C≡C), 4,94 (6H), 8,03 (C≡C-CH₃), 8,47, 8,52 [C(CH₃)₂].

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Carboxyprop-2-oxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

8 ml TFA wurden zu einer gerührten Lösung von 914 mg Produkt von Stufe (a) in 2 ml Anisol bei 5° gegeben. Nach 15 min bei 5° und 30 min bei 20° wurde die Reaktionsmischung tropfenweise zu 200 ml schnell gerührtem Wasser gegeben. Nach 5 min wurde die wäßrige Phase mit 4 x 100 ml Ether gewaschen, auf 150 ml eingeengt und gefriergetrocknet, wobei man 20 mg eines blaßgelben Schaums erhielt. Die Etherextrakte wurden eingedampft und der Rückstand mit 2 ml TFA, wie oben, behandelt. Man erhielt 80 mg eines blaßgelben Schaums. Die Etherextrakte wurden auf 2 ml eingeengt und tropfenweise zu 150 ml schnell gerührtem Diisopropylether gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, fünfmal mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, und ergab 90 mg eines

weißlichen Pulvers. Die obigen drei Fraktionen waren aufgrund Umkehrphasen-TLC identisch (Acetonitril-Wasser; 1:4) und wurden vereinigt und ergaben 196 mg Titelverbindung als Feststoff; ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 1778 cm^{-1} (β -Lactam); $\tau(\text{DMSO-d}_6)$ 0,56 (CONH), 2,94 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$), 3,93 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$), 4,13 (7H), 4,75 (6H), 7,99 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), 8,50 [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

B e i s p i e l 21

(a) Diphenylmethyl-(2R,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(1-hydroxy)-but-3-inyl]-ceph-2-em-4-carboxylat

Eine Lösung aus 50 mMol frisch hergestelltem Propargylmagnesiumbromid in 50 ml THF wurde tropfenweise während 30 min zu einer gerührten Lösung von 2,59 g Diphenylmethyl-(2R,6R,7R)-3-formyl-7-(2-thienyl-acetamido)-ceph-2-em-4-carboxylat in 30 ml THF bei -70° unter Stickstoff gegeben. Nach 1 h bei -70° wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Nach Erwärmen auf 0° wurde das Reaktionsgemisch zwischen 150 ml Ethylacetat und 150 ml 1M Salzsäure verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit jeweils 200 ml Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie (150 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether (1:1) ergab

1,25 g Titelverbindung als Schaum; $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,54 (NH), 4,44, 4,46 (7H, zwei Diastereoisomere), 4,86, 4,88 (6H), 4,75, 4,91 (4H), 6,16 ($-\text{CH}_2\text{CO}$), 7,56 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 8,00 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$).

(b) Diphenylmethyl-(2R,6R,7R)-7-(2-thienyl)-acetamido-3-[(E & Z)-but-1-en-3-inyl]-ceph-2-em-4-carboxylat

Das Produkt der Stufe (a) wurde bei 0° zu einer gerührten Lösung von 40 mg (0,52 mMol) Methansulfonsäureanhydrid in 2 ml Dichlormethan gegeben. Nach 1 min wurden 0,15 ml (1,05 mMol) Triethylamin zugesetzt. Nach 30 min bei 0° wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, mit jeweils 50 ml 2M Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie (15 g Silikagel) gereinigt. Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether (1:2) ergab 85 mg Titelverbindung als Schaum; λ_{max} (EtOH) 302,5 nm (ε 21 400); τ (CDCl₃) 3,51 (-CH=CH-C≡C), 4,42 (-CH=CH-C≡C), 4,47 (7H), 4,78 (6H), 4,81 (4H), 6,18 (-CH₂-CO), 7,01 (C≡C-H).

Die (E)- und (Z)-Isomeren dieser Verbindung konnten nach üblichen Techniken getrennt werden. Die Δ^2 -Isomeren konnten in die entsprechenden Δ^3 -Isomeren überführt und dann unter Verwendung üblicher Techniken von Schutzgruppen befreit werden und ergaben entweder (6R,7R)-7-(2-Thienyl)-acetamido-3-[(E)-but-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure oder ihr entsprechendes (Z)-Isomeres.

B e i s p i e l 22

(a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-3m-4-carboxylat

Zu einer gerührten Lösung aus 2,5 ml Dimethylformamid in 50 ml Dichlormethan, die unter Stickstoff auf -15° gekühlt war, wurde eine Lösung von 1,20 ml Oxalychlorid in 15 ml Dichlormethan tropfenweise während 5 min gegeben und die entstandene Suspension wurde während 10 min auf -5° erwärmen gelassen. Das Gemisch wurde erneut auf -10° gekühlt und 6,40 g (Z)-2-(2-t-Butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure wurden als Aufschläm-

mung in 3 ml Dichlormethan zugegeben. Die entstandene Lösung wurde 30 min bei -5° gerührt und erneut auf -10° abgekühlt. Zu einer gerührten Lösung von 5,50 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrochlorid und 6,0 ml N,N-Dimethylanilin in 45 ml Dichlormethan, die auf -25° gekühlt war, wurde unter Stickstoff rasch die Lösung der aktivierten Seitenkettenäure gegeben und die entstandene Lösung während 30 min auf 0° erwärmen gelassen und dann während 1 h auf 21°. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen 500 ml 2M wäßriger Salzsäure und 900 ml Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, nacheinander mit 500 ml 2M wäßriger Salzsäure, 500 ml Wasser, 500 ml gesättigter, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und 500 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 11,90 g eines Schaums, der auf 500 g Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh) unter Verwendung eines Eluiergemisches von Dichlormethan-Ethylacetat (19:1) chromatographiert wurde. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt, auf 200 ml eingeengt, nacheinander mit 100 ml 2M wäßriger Salzsäure, 100 ml Wasser und 100 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt und ergaben die Titelverbindung als Schaum (9,05 g); $[\alpha]_D^{21} = -107^\circ$ ($c = 0,94$ in DMSO); λ_{max} (Ethanol) 324 nm ($\varepsilon 28\ 500$); ν_{max} (CHBr_3) u. τ (CDCl_3): die Werte sind ähnlich wie in Beispiel 1(c).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure

Zu einer Lösung aus 3,37 g Produkt von Stufe (a) in 6 ml Anisol gab man 25 ml Trifluoressigsäure und rührte das Gemisch 1 h bei 21°. 5 ml Wasser wurden zugesetzt und das Röhren 45 min bei 21° fortgesetzt. Die Lösung wurde tropfen-

weise zu 600 ml rasch gerührtem Isopropylether gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit 2 x 20 ml Isopropylether gewaschen und getrocknet, wobei man 1,63 g eines Pulvers erhielt. Dieses wurde mit 50 ml gesättigtem, wäßrigem Bicarbonat und 100 ml Wasser behandelt.

Wenn das Aufbrausen aufgehört hat, wurde die Suspension auf $\leq 40^\circ$ erwärmt und ergab eine Lösung, die an 100 g Diaion HP-20 Harz chromatographiert wurde, unter Eluieren nacheinander mit 500 ml Wasser, 300 ml 2%igem (Vol/Vol) wäßrigem Methanol und 700 ml 5%igem (Vol/Vol) wäßrigem Methanol. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt, auf 500 ml eingeengt und die Lösung mit 36% (Gew./Gew.) wäßriger Salzsäure auf pH 3,2 angesäuert. Die entstandene Suspension wurde mit 300 ml Ethylacetat-Tetrahydrofuran (2:1) extrahiert und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit 2 x 300 ml Ethylacetat-Tetrahydrofuran (2:1) erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 200 ml Salzlösung gewaschen und das Salzlösungswaschwasser mit 2 x 150 ml Ethylacetat-Tetrahydrofuran (2:1) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Feststoff eingeengt, der mit 40 ml Diethylether verrieben, abfiltriert und getrocknet wurde und 1,16 g Titelverbindung als Pulver ergab; $[\alpha]_D^{21} = -120^\circ$ ($c = 0,51$ in DMSO); λ_{max} (Ethanol) 232,5 nm ($\varepsilon 18\ 700$) und 315 nm ($\varepsilon 31\ 100$); ν_{max} (Nujol) 3700-2100 (NH_2 , $\text{NH} + \text{OH}$), 2215 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1762 (β -Lactam), 1730 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 1675 cm^{-1} ($-\text{CONH}-$); τ (DMSO- d_6) 0,44 ($-\text{CONH}-$), 2,74 (NH_2), 2,88 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), 3,15 (Thiazolyl), 3,91 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), 4,14 (7H), 4,75 (6H), 5,36 ($-\text{OCH}_2\text{CO}_2-$), 6,13, 6,38 (2- CH_2), 7,97 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), HPLC 93,2%, rein.

Beispiel 23

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz

4,59 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz, wurden mit 50 ml gesättigtem, wäßrigem Natriumbicarbonat und 50 ml Wasser behandelt. Wenn das Aufschäumen aufgehört hat, wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, nacheinander mit 2 ml Wasser und 3 x 5 ml Diethylether gewaschen und getrocknet; man erhielt 0,22 g Titelverbindung als feine Nadeln, Fp. > 230°; $[\alpha]_D^{21} = -75,1^\circ$ ($c = 0,42$ in H_2O); λ_{max} (pH 6-Puffer) 232,5 nm (ε 16 500), 312,5 nm (ε 30 200); ν_{max} (Nujol) 3700-2500 (NH_2 , NH + OH), 2200 (-C≡C-), 1752 (β -Lactam), 1688, 1535 (-CONH-), 1600 cm^{-1} (-CO₂⁻); $\tilde{\nu}$ (D_2O) 2,96 (Thiazolyl), 3,07 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 4,19 (7H), 4,20 (-CH=CH-C≡C-CH₃), 4,76 (6H), 5,44 ($\text{OCH}_2\text{CO}_2^-$), 6,32, 6,43 (2-CH₂), 8,05 (-C≡C-CH₃).

Beispiel 24

(a) Diphenylmethyl-(2'R,6R,7R)-7-(2'-t-butoxycarbonylamino-2'-phenylacetamido)-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

Zu einer Lösung von 207 mg Produkt von Herstellung 8 in 8 ml Dichlormethan wurden 121 mg 2-t-Butoxycarbonylamino-2-phenylessigsäure, 115 mg 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und 155 mg Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Die Mischung wurde 17 h bei 23° gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit 2 x 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschwässer wurden nacheinander mit 10 ml Wasser, 2 x 10 ml gesättigter, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und 2 x 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der

erhaltene Feststoff wurde auf 25 g Silikagel unter Eluieren mit einem 15:1 Gemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat chromatographiert. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei man 195 mg Titelester als Feststoff erhielt, Fp. 178 bis 180°; λ_{max} (EtOH) 326,5 nm (ϵ 26 800).

(b) (2R', 6R, 7R)-7-(2'-Amino-2'-phenylacetamido)-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure, Trifluoracetatsalz

Zu einem eisgekühlten Gemisch aus 167 mg Produkt von Stufe (a) und 0,3 ml Anisol wurden 2 ml Trifluoressigsäure gegeben. Die Lösung wurde 1 h in Eis gerührt und dann zu 70 ml gerührtem Diisopropylether gegeben. Der ausgefallene Feststoff (41 mg) wurde abfiltriert und getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 50 ml Ether verrieben. Der resultierende Feststoff (52 mg) wurde abfiltriert. Beide Produktchargen wurden vereinigt, mit 5 ml Ether verrieben, abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 88 mg Titelverbindung; λ_{max} (EtOH) 332,5 nm (ϵ 21 580); ν_{max} (Nujol) 3700 bis 2100 (NH, OH, NH₃⁺), 2220 (C=C), 1772 (Aztidin-2-on C=O), 1700 (Carbonsäure C=O), 1675 (Amid C=O), 1570 (Carboxylat C=O) und 725 cm⁻¹ (Phenyl); τ (DMSO-d₆) 0,42 (NH), 2,3 bis 2,8 (Phenylprotonen und NH₃⁺), 2,94 (d, J=17 Hz, CH=CH-C=C), 4,03 (d, J=17 Hz, CH=CH-C=C), 4,21 (C₇-H), 4,89 (d, J=5 Hz, C₆H), 4,93 (PhCH), 6,25 und 6,51 (ABq, J=18 Hz, C₂-H₂) und 7,99 (CH₃).

Die folgenden Beispiele erläutern pharmazeutische Formulierungen gemäß der Erfindung.

B e i s p i e l A

Trockenes Pulver zur Injektion

Steriles (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-

β -em-4-carbonsäure-natriumsalz wird aseptisch in Glasfläschchen derart eingefüllt, daß jedes Fläschchen eine Menge enthält, die 1 g der wasserfreien Cephalosporinsäure äquivalent ist. Der Oberraum der Fläschchen wird mit sterilem Stickstoff gespült. Die Fläschchen werden unter Verwendung von Gummischeiben oder Stopfen verschlossen und mit Metallversiegelungen (aufgebracht durch Bördeln) versehen. Das Produkt kann durch Auflösen in Wasser für Injektionen oder einem anderen geeigneten, sterilen Träger kurz vor der Verabreichung zubereitet werden.

B e i s p i e l B

Tablette für die orale Verabreichung

mg/Tablette

Cephalosporin	250
Natriumstärkeglykolat	5
mikrokristalline Cellulose	45
Natriumlaurylsulfat	3

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxy-imino)-acetamido]-3-[(E)-pent-1-en-3-inyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure und die mikrokristalline Cellulose werden durch ein 40 mesh-Sieb gesiebt. Das Natriumstärkeglykolat und Natriumlaurylsulfat werden durch ein 60 mesh-Sieb gesiebt. Die Pulver werden in einem geeigneten Mischer zusammengemischt, bis sie homogen sind. Es wird auf geeigneten Stempeln auf einer automatischen Tablettiermaschine verpreßt. Die Tabletten können mit einem dünnen Polymerüberzug umhüllt werden, der durch übliche Filmüberzugstechniken aufgebracht wird. Ein Pigment kann in dem Filmüberzug enthalten sein.

Andere Verbindungen der Erfindung können in ähnlicher Weise formuliert werden.

BAD ORIGINAL